

В.Г.Майданник

ПЕДИАТРИЯ

**Учебник для студентов
высших медицинских
учебных заведений
III—IV уровней аккредитации**

Утверждено
Министерством здравоохранения Украины

2-е издание,
исправленное и дополненное

Харьков
«Фолио»
2002

Утверждено

*Министерством здравоохранения Украины
в качестве учебника для студентов высших медицинских
учебных заведений III—IV уровней аккредитации
(Письмо № 1.03/30 от 06.06.02)*

УДК 616-053.2(075.8)

Педиатрия: Учебник для студентов высших мед. учеб. заведений III—IV уровней аккредитации. 2-е изд., испр.; и доп. / В. Г. Майданник; Худож.-оформитель В. А. Садченко. - Харьков: Фолио, 2002. - 1125 с. - ISBN 966-03-1731-X.

В учебнике изложены важнейшие аспекты эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения подавляющего большинства заболеваний, встречающихся у детей. По сравнению с 1-м изданием, вышедшим в 1999 г. и получившим положительные отзывы преподавателей медицинских вузов и врачей-практиков, настоящая книга существенно дополнена практически по всем разделам. Учебник соответствует программе по педиатрии, утвержденной Министерством здравоохранения Украины.

Книга предназначена, в первую очередь, для студентов высших медицинских учебных заведений, а также интернов и врачей-педиатров.

Табл. 171. Рис. 124.

Рецензенты:

В. В. Бережной, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 Киевской медицинской академии последиplomного образования, главный педиатр МЗ Украины;

И. С. Смиян, член-корреспондент АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Тернопольской государственной медицинской академии

Художник-оформитель

В. А. Садченко

© В. Г. Майданник, 2002

© В. А. Садченко, художественное оформление, 2002

ISBN 966-03-1731-X

ПРЕДИСЛОВИЕ ко 2-му изданию

Завершился стремительный XX век, который по праву войдет в историю мировой цивилизации как Век Биологии и Медицины. В ряду важнейших его достижений важное место занимает прогресс в области педиатрии. Так случилось, что первое издание настоящего учебника вышло в конце прошлого столетия и как бы явилось своеобразным итогом тех достижений в области педиатрии, которые позволили ей по праву занять достойное место среди важнейших разделов современной клинической медицины. Быстрая распродажа первого издания этого учебника, а также весьма лестные отзывы коллег и студентов дали повод для продолжения работы над его усовершенствованием. Приступая к работе над вторым изданием, мы стремились сохранить полноту и фундаментальность изложения материала по наиболее важным нозологическим формам, существенно дополнив практически все разделы учебника. Конечно же, не все они равноценны, и в такой сложной работе кто-то найдет недостатки, неточности, перегруженность материалом, но мы надеемся, что 2-е издание будет так же востребовано, как и предыдущее. И для нас важно, чтобы читатели поступили в соответствии с афоризмом великого философа Ф. Бекона: «Пусть люди критикуют и порицают нашу книгу, лишь бы они внимательно и вдумчиво прочли то, что в ней говорится».

Киев, сентябрь 2001 г.
Vitaly@ibc.com.ua

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в нашей стране происходит коренное реформирование привычных устоев и значительные изменения социально-экономических условий жизни, которые не могли не коснуться и детского населения. Радикальность и стремительность проводимых реформ привели к беспрецедентной медико-демографической ситуации, создавшей для системы охраны здоровья матери и ребенка сложнейшие проблемы по оказанию медицинской помощи данной категории населения. Неблагоприятные демографические процессы в нашем обществе сопровождаются резким ухудшением состояния здоровья детей и подростков. Наблюдается значительное увеличение заболеваемости, особенно стремительно возрастает число хронических, социально обусловленных болезней; снижение показателей физического развития; рост психических отклонений и пограничных состояний, нарушений в репродуктивной системе.

Чтобы переломить сложившуюся ситуацию со здоровьем детей и подростков, сформирована государственная программа, одним из важных пунктов которой является подготовка врачей-педиатров и повышение квалификации специалистов, работающих в области охраны здоровья детей и подростков. А это возможно при условии, что врач будет «вооружен» современными учебниками и учебными пособиями, поскольку, как отмечал выдающийся клиницист академик Е.М. Тареев: «Известен только один путь формирования врача: больной — книга, книга — больной».

Различные болезни органов дыхания, сердца, соединительной ткани, почек и других органов и систем относятся к числу наиболее распространенных заболеваний внутренних органов в детском возрасте. Однако ограниченный объем учебников не позволяет авторам подробно останавливаться на многих интересных и весьма важных аспектах заболеваний в этом возрасте. Мы поставили задачу рассмотреть наиболее распространенные и наиболее важные, с нашей точки зрения, заболевания детского возраста более подробно, особое внимание уделив при этом современным аспектам патогенеза, методам диагностики и лечения.

В какой мере настоящий труд восполнит указанный пробел — судить читателю. Данная работа, конечно, не претендует на полноту изложения — некоторые заболевания в ней обрисованы лишь в общих чертах.

Дать исчерпывающее описание заболеваний в детском возрасте в учебнике не представляется возможным. Но каждое издание учебника, подобно нашему, является пусть небольшим, но шагом вперед в понимании сущности патологии детского возраста.

Мы сохранили традиционную для нашего медицинского образования повествовательную форму изложения материала, которая дает возможность сформировать у читателя фундаментальные представления об этиологии и патогенезе заболеваний, а также позволит овладеть будущему врачу современными методами диагностики, лечения и профилактики детских болезней.

Надеемся, что, несмотря на все недостатки и пробелы, которые возможны в этой книге, она будет способствовать повышению уровня профессионализма будущих врачей. Мы ждем откликов от наших читателей и будем признательны за любые замечания.

Глава 1

ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

РАХИТ

Рахит — это заболевание детского организма, вызванное нарушением различных видов обмена и в первую очередь — фосфатно-кальциевого, что приводит к поражению многих органов и систем, но главным образом — костного скелета.

Заболевание известно с глубокой древности как костное заболевание. Согласно описанию Геродота (484—425 годы до н.э.), у убитых египетских солдат, которые, по обычаю, с детства не закрывали голов от солнца, черепа были твердыми, тогда как у персидских солдат, всегда носивших на голове тюрбаны, черепа оказались мягкими. Такие наблюдения расценивались как указание на то, что солнечный свет может обеспечивать толщину и твердость костей.

Медицинское описание заболевания было дано английским анатомом и ортопедом F. Glisson в 1656 году, и поэтому длительное время оно носило название «аглицкая болезнь». Современное название болезни происходит от греческого слова «rachis», что означает «спинной хребет» (позвоночник), искривление которого является одним из симптомов заболевания.

В настоящее время рахит является одним из самых распространенных заболеваний у детей раннего возраста. Он встречается практически у всех детей первого года жизни. Хотя, конечно, благодаря профилактике удалось значительно уменьшить число детей с тяжелыми клиническими проявлениями рахита.

Рахит не принадлежит к числу социально опасных заболеваний, но он способствует частому возникновению бронхолегочных заболеваний, особенно пневмоний. Кроме того, у больных рахитом нарушается функциональная деятельность сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта, у девочек часто формируется плоский рахитический таз, что впоследствии приводит к родовым травмам при рождении ребенка.

ЭТИОЛОГИЯ. Основной, но не единственной причиной возникновения «классического» рахита у детей является гиповитаминоз D экзогенного или эндогенного происхождения.

В качестве экзогенных причин гиповитаминоза D могут выступать следующие:

1) недостаточное поступление витамина D с пищей, в частности отсутствие в рационе ребенка продуктов, богатых витамином D. Это такие продукты, как яичный желток, тресковый жир, печень рыб и птиц, икра, молоко, сливочное масло и др.;

2) недостаточное поступление извне фосфатов и кальция в организм ребенка;

3) недостаточное пребывание ребенка на свежем воздухе и недостаточная инсоляция, что приводит к нарушению образования витамина D₃ из 7-дегидрохолестерина в эпидермисе под влиянием ультрафиолетовых лучей, имеющих длину волны 280—310 нм.

К эндогенным причинам гиповитаминоза D относят:

1) нарушение процессов всасывания витамина D в кишечнике, что наблюдается при синдроме мальабсорбции, обструкции желчевыводящих путей и других патологических состояниях;

2) нарушение процессов гидроксилирования неактивных форм витамина D в его активные формы (витамин D₃) в печени и почках. Это может быть связано с хроническими заболеваниями этих органов, а также с генетическими нарушениями процессов синтеза витамина D₃;

3) нарушение всасывания соединений фосфора и кальция в кишечнике, их повышенное выведение с мочой и нарушение утилизации костной ткани;

4) отсутствие или нарушение функциональной активности рецепторов к витамину D₃.

Помимо дефицита витамина D₃, для возникновения рахита необходимы факторы, способствующие его развитию. К ним относят:

1) искусственное вскармливание, поскольку в коровьем молоке и питательных смесях, применяемых для вскармливания, не вполне оптимальное соотношение кальция и фосфора;

2) недоношенность детей, так как в связи с интенсивным ростом у них имеется повышенная потребность в витамине D₃;

3) плохой уход и непригодные жилищно-бытовые условия жизни ребенка.

При возникновении рахита имеет значение также дефицит ионизированного кальция. Это связано с высокой потребностью в нем растущего организма при относительно низком содержании его в пище и недостаточном усвоении. В течение первых двух лет жизни в организме ребенка откладывается до 140 г кальция, а суточная потребность в нем составляет около 30 мг на 1 кг массы тела. Особенно высока эта потребность у недоношенных, рождающихся с недостаточными запасами кальция и у быстро растущих детей.

Важным является также соотношение кальция и фосфора в пище. Кроме того, причиной рахита может быть дефицит микроэлементов (Mg, Zn), полноценного белка, витаминов A и группы B, так как все они участвуют в остеогенезе. Известен и «АТФ-дефицитный» рахит, обусловленный энергетическим истощением клеток.

Легко возникающий дефицит перечисленных факторов при интенсивном росте ребенка — результат активно протекающих процессов

формирования и перестройки костной ткани, а также неустойчивости эндокринной регуляции этих процессов. Наряду с этим нарушение регуляции остеогенеза может быть обусловлено вынужденной гипокинезией ребенка первых месяцев жизни (гипокинетическая остеопатия).

ПАТОГЕНЕЗ. Для лучшего понимания сущности патогенеза рахита прежде всего необходимо знать физиологическую роль витамина D в организме и его метаболизм.

Рассмотрим пути метаболизма витамина D в организме (рис. 1) и его физиологическое значение.

Под влиянием ультрафиолетовых лучей, в основном имеющих длину волны 290—310 нм, из 7-дегидрохолестерина в мальпигиевом и базальных слоях кожи образуется провитамин D₃, который подвергается в коже неферментативному превращению в витамин D₃ (холекальциферол). Частично он подвергается распаду с образованием неактивных метаболитов (например люмистерол, тахистерол), а основная часть витамина D₃ связывается с сывороточным альфа-2-глобулином, так называемым витамин-О-связывающим глобулином (ДСГ), образуя транспортную форму витамина D₃. После чего циркулирующий в крови витамин D₃ захватывается купферовскими клетками печени, где он подвергается даль-

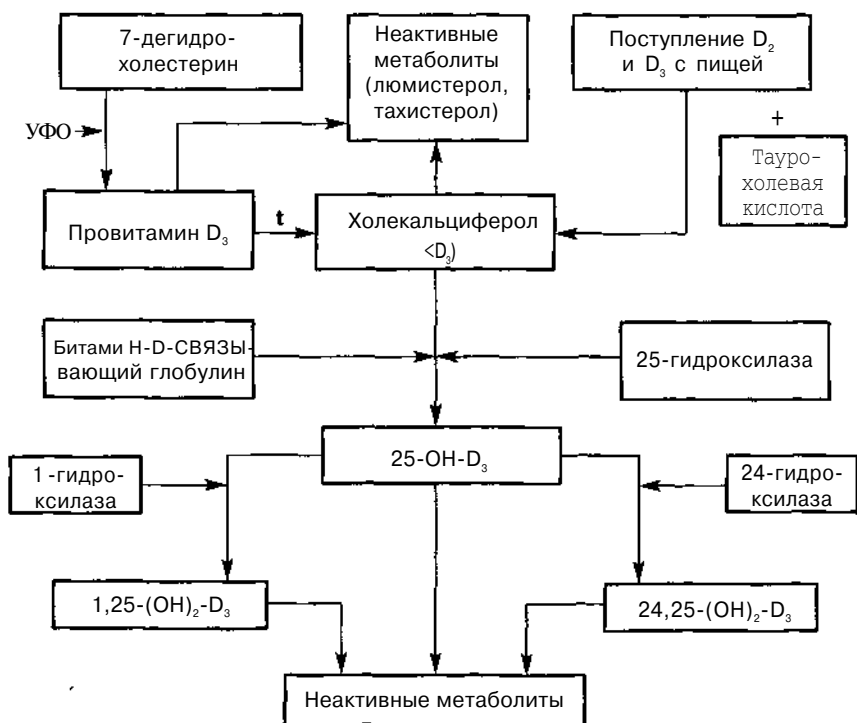


Рис. 1. Схема метаболизма витамина D

нейшему метаболизму, а другая его часть фиксируется в жировых тканях и в мышцах, представляя собой резервную форму.

Синтез витамина D_3 в коже достаточно активный и составляет 18 МЕ/см²/ч. Это количество D_3 способно полностью обеспечить потребность организма в витамине.

С растительной пищей витамин D поступает в виде эргокальциферола (D_2), а с пищей животного происхождения — в виде холекальциферола (D_3). Витамин D, поступающий с пищей, всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике в присутствии солей желчных кислот. Он всасывается в лимфу в виде хиломикронов омолоата холекальциферола, который образуется при взаимодействии витамина D_3 с таурохолевой кислотой. Всосавшийся витамин D_3 связывается с ДСГ и циркулирует в крови в виде комплекса с белком, который имеет молекулярную массу 53 000 D и относится к альфа-2-глобулинам. Этот комплекс витамин D_3 — белок также захватывается купферовскими клетками печени и резервируется в жировой ткани и мышцах.

В печени витамин D_3 (холекальциферол) подвергается гидроксилированию, которое осуществляется печеночным ферментом микросомальной монооксигеназой 25-гидроксилазой и требует присутствия молекулярного кислорода, флавопротеина и цитохрома P-450. При этом образуется 25-гидроксихолекальциферол или кальцидиол (25-OH-D_3), которые в 1,5 раза активнее витамина D_3 .

С током крови кальцидиол (25-гидроксихолекальциферол) поступает в почки, где подвергается дальнейшему гидроксилированию. Прежде всего это происходит в митохондриях проксимальных канальцев почек под воздействием фермента 1-альфа-гидроксилазы. В результате этого образуется 1,25-дигидроксихолекальциферол или кальцитриол ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$), которые в 3 раза активнее витамина D_3 .

Кроме того, в проксимальных извитых и прямых канальцах почек под воздействием митохондриальной 24-гидроксилазы образуется 24,25-дигидроксихолекальциферол ($24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$).

В дальнейшем образуется более 60 метаболитов витамина D_3 , большинство из которых являются неактивными, например такие, как кальцитроевая и холекальциевоая кислоты и др.

Сравнительная характеристика витамина D и его метаболитов представлена в таблице 1.

Процессы метаболизма витамина D находятся под регулирующим влиянием паратиреоидного гормона (ПТГ), а также концентраций кальция и фосфора (рис. 2).

Таким образом, метаболиты витамина D_3 — 1,25-дигидроксихолекальциферол и 24,25-дигидроксихолекальциферол — являются наиболее активными метаболитами, которые участвуют в многочисленных биохимических реакциях и физиологических процессах. Реализация биологического действия 1,25-(OH)₂-D₃ осуществляется посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, обладающими высоким сродством к 1,25-(OH)₂-D₃. Эти рецепторы обнаружены в тонком кишечнике, костях, почках и некоторых других органах.

Сравнительная характеристика витамина D, и его метаболитов

Вещество	Концентрация в плазме крови, нг/мл	Период полужизни в плазме	Общее содержание в организме, нмоль (мкг)	Суточный кругооборот, нмоль (мкг)	Относи- тельная актив- ность
Витамин D ₃	1-2	< 1 дня	170 (65)	100 (40)	1
25-ОН-D ₃	10-60	20—25 дней	1000 (400)	50 (20)	1,5
24,25-(ОН) ₂ -D ₃	1-4	7 ч	—	48 (20)	
1,25-(ОН) ₂ -D ₃		< 6 ч	1 (0,4)	1,4 (0,6)	3
До 3 лет	0,07—0,1				
7—10 лет	0,03-0,05				
12—14 лет	0,04—0,08				
Взрослые	0,02-0,035				

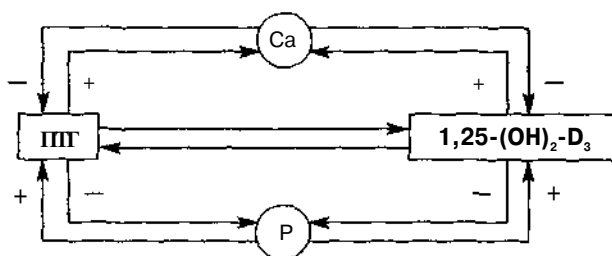
Активные метаболиты витамина D₃ производят следующие биологические эффекты:

1) 1,25-дигидроксихолекальциферол усиливает синтез специфического каледийсвязывающего белка (СаСБ), который переносит кальций от апикального к базальному полюсу клетки и тем самым обеспечивает активное всасывание кальция из кишечника, поддерживая его уровень в крови;

2) 1,25-дигидроксихолекальциферол усиливает также всасывание неорганического фосфата в тонком кишечнике (зависимое от концентрации натрия);

3) 1,25-дигидроксихолекальциферол усиливает реабсорбцию фосфатов в канальцах почек с последующим образованием фосфорно-кальциевой соли (СаНРО₄), которая необходима для минерализации костной ткани;

4) 1,25-дигидрохолекальциферол активирует фермент цитратсинтетазу, который участвует в усилении синтеза лимонной кислоты (цитрата) из пировиноградной кислоты. Лимонная кислота в виде соли — цитрата каль-



к с. 2. Взаимодействие между кальцием (Са),
фосфором (Р), паратиреоидным гормоном (ПТГ)
и 1,25-дигидроксихолекальциферолом

ция — принимает участие в минерализации костной ткани, облегчая транспорт кальция в кость;

5) 1,25-дигидрохолекальциферол активирует остеокласты и запускает в костных клетках биохимический механизм, приводящий к резорбции кальция из костной ткани;

6) 1,25-дигидрохолекальциферол и особенно 24,25-дигидрохолекальциферол тормозят секрецию паратиреоидного гормона, который образуется околощитовидными железами и стимулирует синтез кальцитонина в щитовидной железе;

7) 1,25-дигидрохолекальциферол усиливает пролиферацию остеобластов, стимулирует пролиферацию быстрорастущих хондроцитов, синтез ДНК и гликозаминогликанов в клетках растущего костного хряща;

8) 24,25-дигидрохолекальциферол стимулирует активность завершивших рост хондроцитов;

9) 1,25-дигидрохолекальциферол индуцирует синтез коллагена в эпифизах трубчатых костей;

10) 1,25-дигидрохолекальциферол изменяет липидный состав мембран щеточной каемки путем увеличения содержания фосфатидилхолина и количества ненасыщенных жирных кислот, увеличивает текучесть фосфолипидов мембраны и ее проницаемость.

Исходя из вышеизложенного, патогенез классического витамин-Д-дефицитного рахита можно представить следующим образом (*рис. 3*).

При классическом рахите дефицит витамина D в организме возникает в результате недостаточного его поступления с пищей или при недостаточном его образовании в коже. Кроме того, D-гиповитаминоз может возникать при потреблении с пищей больших количеств зерновых продуктов, содержащих фитат, что может увеличивать потерю витамина D с калом и затруднять всасывание кальция в кишечнике. При этом в организме ребенка происходят следующие изменения:

1) наблюдается уменьшение реабсорбции фосфатов в канальцах почек и увеличивается их выделение из организма с возникновением гипофосфатемии, что приводит к нарушению образования и отложения СаНРО в костях.

Гипофосфатемия (в качестве компенсаторной реакции) приводит к усиленному отщеплению фосфора от органических соединений. Прежде всего это касается фосфатидов миелиновых оболочек нервных стволов и клеток, а также аденозинфосфорных кислот мышечной ткани. Демиелинизация обуславливает преобладание процессов возбуждения, в последующем сменяющихся выраженными реакциями торможения. В мышечной ткани нарушается энергетический обмен и снижается тонус;

2) уменьшается синтез кальцийсвязывающего белка и снижается всасывание кальция из кишечника с последующей гипокальциемией и вымыванием кальция из костей для поддержания его нормального уровня.

Возникшая в результате этого гипокальциемия является первым звеном в механизме развития сложных патофизиологических процессов, формирующих клиническую картину рахита. Гипокальциемия активизирует деятельность парашитовидных желез и вызывает гиперпродукцию паратормона (ПТГ). Воздействие последнего направлено на под-

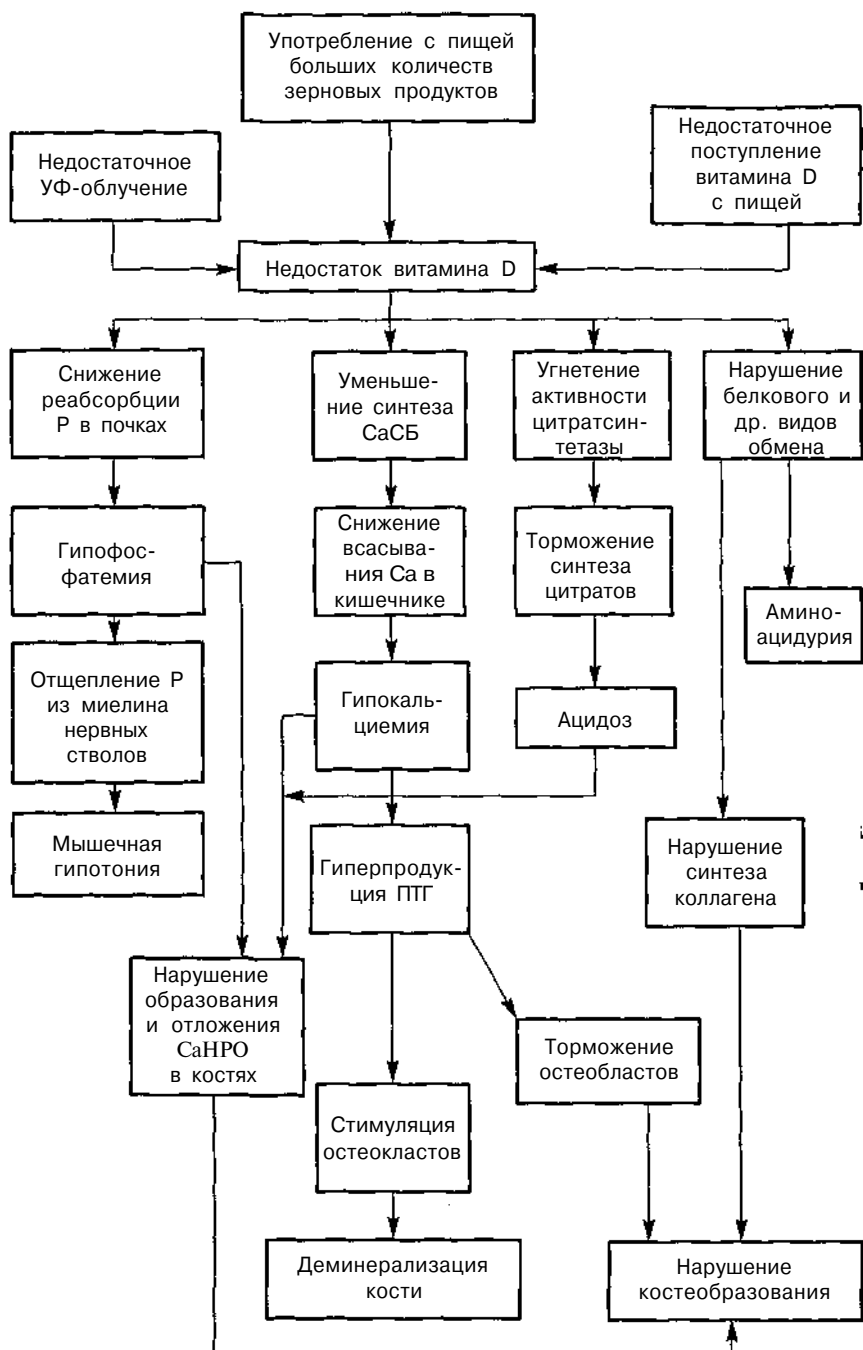


Рис. 3. Схема патогенеза витамин-D-дефицитного рахита

держание одной из основных констант организма — гомеостаза кальция. При этом ПТГ мобилизует выведение неорганического кальция из костей. Местом его приложения являются также желудочно-кишечный тракт и почки. В частности, в тонком кишечнике нарушается всасывание солей фосфора и кальция, снижается реабсорбция фосфатов и аминокислот в почечных канальцах. В результате усугубляется гипофосфатемия и сравнительно быстро возникает гипопротеинемия, обуславливающие снижение щелочного резерва крови и развитие ацидоза;

3) ацидоз нарастает также за счет угнетения активности фермента цитратсинтетазы и уменьшения образования цитратов.

Ацидоз вызывает универсальные расстройства микроциркуляции, вследствие чего возникают патологические реакции центральной нервной системы и внутренних органов, особенно тех, которые в силу своего строения могут служить дополнительными органами выделения. Повышается порозность сосудистой стенки, секреция слизеобразующих желез желудочно-кишечного тракта и легких, которые выделяют недоокисленные продукты обмена. При ацидозе развивается также дистония вегетативной нервной системы, обычно с преобладанием ваготонии. Выраженные нарушения обмена приводят вначале к функциональным, а затем и к морфологическим изменениям внутренних органов, в первую очередь — систем дыхания и пищеварения. Снижается иммунологическая защита, и создается своеобразный преморбидный фон, способствующий более частым заболеваниям и более затяжному их течению.

Остеогенез нарушается вследствие извращения обмена кальция, фосфора, цитратов и дефицита активного метаболита витамина D, регулирующего отложение извести в костях. Вымывание солей кальция из костей приводит к остеопорозу. Кости постепенно размягчаются и легко искривляются под действием неравномерной мышечной тяги и тяжести тела (рахитическая остеомалиция). Замедляются процессы обызвествления костей, соли кальция и фосфора не откладываются в остеοидной ткани, не происходит нормальной резорбции хряща. В зонах роста беспорядочно размножаются хрящевые и остеοидные клетки. Эпифизы трубчатых костей и костная ткань в точках роста утолщаются (гиперплазия остеοидной ткани). Одновременно замедляется рост костей в длину и развивается гипоплазия костной ткани.

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. В течение длительного времени в клинической педиатрии используется классификация витамин-О-дефицитного рахита, принятая на VI Всесоюзном съезде детских врачей в 1947 году по предложению С.О. Дулицкого. Эта классификация предусматривает уточнение периода болезни, характера течения и степени тяжести (*табл. 2*).

В основу ее положена терапевтическая эффективность препаратов витамина D. Согласно этой классификации выделяют витамин-D-дефицитный (или классический) рахит, развитие которого связано с недостатком в организме активных метаболитов витамина D, имеющее как экзо-, так и эндогенное происхождение. Характеризуя классический рахит с позиций терапевтического влияния препаратов витамина D, следует отметить, что болезнь, как правило, эффективно поддается лечению, наступает полное выздоровление.

Классификация рахита (С.О.Дулицкий, 1947)

Период	Тяжесть	Течение
Начальный	I степень — легкая	Острое
Разгара	II степень — средней тяжести	Подострое
Реконвалесценции остаточных явлений	III степень — тяжелая	Рецидивирующее

При классическом рахите в зависимости от степени выраженности клинических признаков различают три степени: I — легкая, II — средне-тяжелая и III — тяжелая.

Рахит I степени (легкий) характеризуется преимущественно нервно-мышечными проявлениями и минимальными расстройствами костеобразования (краниотабес, уплощение затылка, незначительное разрастание остеοидной ткани в зонах роста).

Рахит II степени (среднетяжелый) помимо нервно-мышечных изменений, сопровождается умеренными, но отчетливыми деформациями черепа, грудной клетки и конечностей, небольшими функциональными изменениями внутренних органов.

О рахите III степени (тяжелом) свидетельствуют резко выраженные костные и мышечные изменения, разболтанность суставно-связочного аппарата, задержка развития статических и локомоторных функций, а также нарушения со стороны внутренних органов, вызванные ацидозом и сопутствующими нарушениями микроциркуляции.

Различают острое, подострое и рецидивирующее течение болезни.

Для острого течения характерно бурное развитие всех симптомов, яркие неврологические и вегетативные расстройства, значительная гипофосфатемия, высокий уровень щелочной фосфатазы, преобладание процессов остеοмаляции. Острое течение чаще наблюдается у детей, находящихся на одностороннем, преимущественно углеводном, вскармливании, быстро растущих и хорошо прибавляющих в массу, не получавших профилактических доз витамина D. Острому течению способствуют состояния, сопровождающиеся ацидозом.

Подострому варианту течения рахита свойственны умеренно выраженные или малозаметные неврологические и вегетативные нарушения, нерезкие биохимические сдвиги, превалирование процессов остеοидной гиперплазии. Подострое течение наблюдается преимущественно у детей, которым проводилась специфическая профилактика рахита и которые находились на естественном вскармливании или получали сухие молочные смеси, содержащие витамин D.

При рецидивирующем течении рахита типичны смены периодов обострения и стихания процесса с сохраняющимися остаточными явлениями.

ми. При рентгенографии зон роста обнаруживается несколько полос обызвествления в метафизах. Рецидивирующее течение рахита наблюдается при неблагоприятных условиях жизни ребенка, недостаточном уходе, неправильном вскармливании, там, где не соблюдаются меры вторичной профилактики или имеют место длительные рецидивирующие респираторные заболевания, пневмонии, кишечные расстройства.

В настоящее время в связи с улучшением бытовых условий, широко проводимой профилактикой и частым применением адаптированных смесей, содержащих витамин D, рахит редко достигает III степени тяжести. У большинства детей отмечаются лишь умеренно или маловыраженные его признаки. Преобладает подострое течение.

При характеристике течения рахита выделяют следующие периоды заболевания: начальный, разгара, репарации, остаточных явлений.

Клинически начальный период рахита характеризуется тем, что первые признаки заболевания возникают чаще всего на 2—3-м месяцах жизни (у недоношенных — в конце 1-го месяца). Изменяется поведение ребенка: появляется беспокойство, легкая возбудимость, вздрагивание при громком звуке или внезапной вспышке света. Сон становится поверхностным, тревожным. Утрачиваются ранее приобретенные навыки, частично и статические функции, двигательные умения, с трудом образуются новые условно-рефлекторные связи. Отмечается повышенное потоотделение, особенно при крике, кормлении и переходе от бодрствования ко сну. Пот имеет неприятный кисловатый запах, раздражает кожу, вызывая зуд. Ребенок трется головой о подушку, волосы на затылке вытираются. Появляется потница, стойкий красный дермографизм. Наблюдается мышечная гипотония.

В начальном периоде рахита при биохимическом исследовании обнаруживают нормальное или даже несколько повышенное содержание кальция (2,62—2,87 ммоль/л при норме 2,37—2,62 ммоль/л) и сниженный уровень фосфора (менее 1,45 ммоль/л при норме 1,45—1,77 ммоль/л) в сыворотке крови. Уровень щелочной фосфатазы может быть повышен, выражен ацидоз. Наряду с этим определяется гиперфосфатурия; возможна гипераминоацидурия, проба Сулковича слабоположительная.

Длительность начального периода при остром течении рахита колеблется от 2—3 до 4—6 недель, при подостром течении иногда затягивается до 2—3 месяцев. Затем при неадекватности или отсутствии лечения наступает период разгара.

Период разгара рахита приходится чаще всего на конец первого полугодия жизни и характеризуется еще более значительными нервно-мышечными и вегетативными расстройствами. Ребенок становится вялым, малоподвижным. Выявляется отчетливое отставание в психомоторном, а часто и в физическом развитии. Сохраняется резкая потливость, появляются слабость, повышенная утомляемость (у старших детей). Выражена гипотония мышц и связочного аппарата. Присоединяются отчетливые изменения скелета, особенно в зонах роста костей.

Процессы остеомалации, особенно ярко выраженные при остром течении рахита, приводят к размягчению чешуи затылочной кости (краниотабес) с последующим, часто односторонним, уплощением затылка



Рис. 4. Типичные изменения головы у ребенка с рахитом



Рис. 5. Рахитический кифоз

(рис. 4), податливости и деформации грудной клетки с вдавливанием в нижней трети грудины («грудь сапожника») или выбуханием ее («куриная грудь»), втяжением по ходу прикрепления диафрагмы (гаррисонова борозда), а также искривлению длинных трубчатых костей и формированию рахитического кифоза (рис. 5) и суженного, плоскоррахитического таза. Указанная последовательность появления костных изменений соответствует периодам максимального роста отдельных частей скелета. Гиперплазия остеоидной ткани, превалирующая при подостром течении рахита, проявляется образованием лобных и теменных бугров, утолщениями в области запястья, в местах перехода костной части в хрящевую на ребрах, в межфаланговых суставах пальцев рук с образованием соответственно рахитических «браслеток», «четок», «нитей жемчуга».

Гипоплазия костной ткани приводит к позднему закрытию родничков и швов черепа, несвоевременному и неправильному прорезыванию зубов, замедлению роста трубчатых костей в длину, что одновременно с искривлением укорачивает их.

На рентгенограммах длинных трубчатых костей выявляются значительный остеопороз, бокаловидные расширения метафизов, размытость и нечеткость зон предварительного обызвествления.

Отчетливо выражены гипофосфатемия (содержание фосфора может снизиться до 0,48 ммоль/л), умеренная гипокальциемия (2,0—2,5 ммоль/л), повышен уровень щелочной фосфатазы.

Для периода реконвалесценции характерны улучшение самочувствия и общего состояния ребенка, ликвидация неврологических и вегетативных расстройств. Улучшаются или нормализуются статические функции, формируются новые условные рефлексы, однако мышечная гипотония и деформации скелета сохраняются длительно. На рентгенограммах конечностей видны патогномические для этого периода рахита изменения в виде неравномерного уплотнения зон роста. Уровень фосфора в

крови достигает нормы или несколько превышает ее, небольшая гипокальциемия может сохраняться, а иногда даже увеличивается. Равновесие кислот и оснований сдвигается в сторону алкалоза. Показатель щелочной фосфатазы обычно не изменен.

Нормализация биохимических показателей свидетельствует о переходе рахита из активной в неактивную фазу — период остаточных явлений, который сопровождается лишь такими обратимыми изменениями опорно-двигательного аппарата, как мышечная гипотония, разболтанность суставов и связок.

Витамин-О-зависимый, или псевдодефицитный рахит — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, протекающее с выраженной кальципенией и остеомалацией. Раатичают два типа заболевания. Причины заболевания I типа связывают с врожденным дефектом превращения 25-оксикальциферола в 1,25-диоксикальциферол вследствие недостаточности 1-альфа-гидроксилазы в почках. При II типе болезни синтез 1,25-дигидрокальциферола в организме не нарушен, но наблюдается резистентность рецепторов к 1,25-дигидрокальциферолу органов-мишеней; концентрация этого метаболита в крови больных детей превышает норму.

В отличие от витамин-О-дефицитного рахита начальные признаки заболевания при витамин-О-зависимом рахите появляются позже, в возрасте 5—6 месяцев. При этом деформируются преимущественно кости нижних конечностей, возможны гипокальциемические судороги. Обычно при витамин-О-зависимом рахите используют высокие дозы витамина D, но терапевтический эффект препарата в плане излечения заболевания отсутствует.

Терапевтический эффект от применения больших доз витамина D отсутствует также у детей с витамин-О-резистентным рахитом. К этой группе D-резистентного рахита относят семейный врожденный гипофосфатемический рахит или фосфат-диабет, который может иметь сцепление с X-хромосомой, а также аутосомный доминантный гипофосфатемический рахит.

Витамин-О-резистентный рахит наблюдается у детей с болезнью или синдромом де Тони—Дебре—Фанкони и с почечным тубулярным ацидозом, а также при гипофосфатазии.

Гипофосфатазия — редкое наследственное заболевание, вызванное отсутствием или снижением активности щелочной фосфатазы сыворотки крови, костной и хрящевой ткани, приводящее к нарушению минерализации костей, так как в зонах оксификации не образуется необходимого количества ионов PO_4 . Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ранняя хаокачественная форма заболевания может выявиться у новорожденных и детей первого года жизни. С витамин-О-дефицитным рахитом гипофосфатазию сближают костные изменения, беспокойство ребенка, гиперестезии, гипотония мышц, гипофосфатемия, ацидоз. Однако в отличие от последнего остеопатия характеризуется резко выраженными процессами остеомалации. Кости черепа становятся мягкими, иногда сохраняются только отдельные островки костной ткани в лобной и затылочной областях. Конечности короткие, деформированные, трубчатые кости легко сгибаются. В более старшем возрасте могут быть спонтанные переломы, рез-

кое искривление трубчатых костей, увеличенный шаровидный череп. На рентгенограммах выявляются резкий остеопороз и множественные, медленно заживающие переломы различной локализации. Нетипичными для рахита являются немотивированные подъемы температуры тела, резкое возбуждение (могут быть судороги, напоминающие спазмофилию), низкий уровень щелочной фосфатазы, выделение с мочой фосфоэтаноламина.

Дифференциально-диагностические признаки витамин-D-дефицитного рахита и сходных заболеваний представлены в таблице 3.

Выделяют также вторичный рахит, который развивается у детей вследствие различных соматических заболеваний, а также побочного действия некоторых лекарственных веществ. Вторичный рахит может возникать при хронических заболеваниях почек, при которых развивается хроническая почечная недостаточность. Рахитические изменения могут наблюдаться при хронических заболеваниях печени (гепатиты, циррозы печени) и обструкции желчевыводящих путей (атрезия желчных ходов), когда нарушается образование или поступление желчи в кишечник и усвоение жирорастворимых витаминов, в частности витамина D. Вторичный рахит отмечается при синдроме мальабсорбции, кистозном фиброзе поджелудочной железы, а также при болезнях обмена веществ (цистинурия, тирозинемия и др.).

В отличие от витамин-D-дефицитного рахита остеопатия, возникающая на фоне хронических заболеваний печени и почек, может развиваться в любом периоде детства, она не имеет циклического течения и связи с временем года.

Кроме того, описаны случаи вторичного рахита, индуцированные фенobarбиталом либо другими длительно назначаемыми противосудорожными препаратами. Эти препараты вызывают значительное снижение уровня 25-гидроксикальциферола вследствие ускоренного катаболизма в печени.

Деминерализация скелета и симптомы вторичного рахита могут развиваться также при длительной терапии глюкокортикоидами.

Таким образом, диагноз рахита устанавливают на основании: 1) нервно-мышечных расстройств и изменения поведения ребенка; 2) характерных деформаций скелета, появляющихся в первые месяцы жизни и постепенно нарастающих; 3) циклическости патологического процесса.

Диагноз подтверждается снижением содержания прежде всего фосфора и кальция при одновременном повышении уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови; нарушением процессов костеобразования по данным рентгенограмм; хорошим эффектом от применения витамина D.

В плане дифференциальной диагностики рахит следует также отличать от хондродистрофии и врожденной ломкости костей.

Ахондроплазия (хондродистрофия) — врожденное, генетически обусловленное нарушение энхондрального окостенения при сохранности периостального. Поражаются кости хрящевого происхождения, в том числе конечностей и основания черепа; позвоночник не затрагивается. Большая голова с выдающимися лобными и теменными буфами, короткие конечности, варусные искривления ног, гиперлордоз или (иногда) кифоз, деформации таза напоминают признаки рахита. Обращают на себя **внима-**

**Дифференциально-диагностические признаки
витамин-D-дефицитного рахита
и сходных заболеваний**

Признаки	Витамин-D-дефицитный рахит	Фосфат-диабет	Почечный тубулярный ацидоз	Болезнь де Тони—Дебре—Фанкони
1	2	3	4	5
Тип наследования	Отсутствует	Доминантный, сцеплен с X-хромосомой	Спорадические случаи, возможен аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный, возможен доминантный
Сроки манифестации	1,5—3 мес	1 г., 3 мес 1 г., 6 мес	5—6 мес 2-3 г.	2 г., 6 мес 3 г.
Первые клинические проявления	Изменения со стороны нервной системы, раздражительность, плаксивость, нарушение сна, потливость. Снижение аппетита, мышечная гипотония	Выраженная деформация нижних конечностей, рахитические «браслетки» на кистях рук, мышечная гипотония нижних конечностей	Полиурия, полидипсия, раздражительность, плаксивость, резкая мышечная ГИПОТОНИЯ , мышечные боли	Беспричинные повышения температуры. Полиурия, полидипсия. Мышечные боли
Специфические признаки	Костные изменения: крапивообразные бугры, рахитические четки, «браслетки», О- и Х-образные деформации голеней	Прогрессирующая варусная деформация голеней	Полиурия, полидипсия , мышечная гипотония до атонии, адинамии. Увеличение печени. Запоры. Вальгусная деформация голеней. Снижение АД	Периодические повышения температуры, прогрессирующие множественные костные деформации. Увеличение печени. А/Д снижено. Склонность к запорам
Физическое развитие	Без особенностей	Дефицит роста при неизменной массе	Сочетание низкого роста и резко пониженного питания	Сочетание низкого роста и резко пониженного питания

1	2	3	4	5
Биохимические показатели крови				
Кальций	Снижен	Норма	Норма	Чаще норма
Фосфор	Снижен	Значительно снижен	Снижен	Значительно снижен
Калий	Норма	Норма	Снижен	Снижен
Натрий	Норма	Норма	Снижен	Снижен
КОС	Норма или компенсированный метаболический ацидоз	Метаболический ацидоз	Выраженный компенсированный метаболический ацидоз	Выраженный метаболический ацидоз
Изменения в моче				
Аминоацидурия	Имеется	Норма	Норма	Выраженная
Фосфатурия	Имеется	Значительная	Умеренная	Значительная
Кальциурия	Снижена	Норма	Значительная	Снижена
Рентгенограмма костей	Отсутствие линии препараторного обызвествления, симптом «факела», бокаловидное расширение метафизов. Остеопороз	Грубые бокаловидные деформации метафизов. Утолщение коркового слоя периоста	Общий системный остеопороз, смазанность, нечеткость контуров метафизов. Нередко концентрическая атрофия кости	Выраженный остеопороз. Трабекулярная истощенность в дистальных и проксимальных отделах диафизов
Эффект от лечения витамином D	Высокий, дозы умеренные, длительность А—6 недель	Удовлетворительный, дозы высокие, принимают постоянно	Незначительный	Удовлетворительный, дозы высокие, принимают постоянно

ние относительно длинное туловище, собирающиеся в складки на конечностях кожа и подкожная жировая клетчатка, растущие соответственно возрасту пальцы рук (II—IV) почти одинаковой длины, в виде трезубца.

Врожденная ломкость костей связана с нарушением метаболизма соединительной ткани, функциональной неполноценностью остеобластов, значительным замедлением периостального и в меньшей степени эндо-

стального окостенения. Энхондральное окостенение обычно не нарушено. Трубчатые кости имеют почти нормальную длину, но содержат мало извести, тонкие, ломкие. Череп мягкий, как каучуковый мешок, с отдельными костными пластинками. Открыты даже боковые роднички, швы широкие. Нетипично для рахита то, что дети уже рождаются с многочисленными переломами трубчатых костей и ребер и с костными мозолями в местах внутриутробно наступивших переломов. В дальнейшем переломы возникают без видимой причины или при минимальных манипуляциях, приводя к укорочению конечностей, а нередко к дугообразному их искривлению. Частыми, но необязательными признаками могут быть голубые склеры, тонкая кожа, гипоплазия зубов с желтой или фиолетовой их окраской, атрофия мышц. На рентгенограммах выявляются выраженный остеопороз, истончение кортикального слоя, свежие и старые переломы. Содержание фосфора и щелочной фосфатазы не изменено.

ПРОФИЛАКТИКА. Проводится в антенатальном периоде и продолжается в постнатальном. Поэтому она подразделяется на антенатальную и постнатальную. Кроме того, ante- и постнатальная профилактика подразделяется на неспецифическую и специфическую.

Необходимость антенатальной профилактики рахита обусловлена тем, что у плода имеется высокая потребность в усвоении кальция. Между 27-й и 40-й неделями беременности плод ежедневно потребляет порядка 290 мг кальция в сутки. При этом во время беременности происходит адаптация фосфорно-кальциевого метаболизма беременной женщины к потребностям плода — ее общая кальциемия уменьшается примерно на 8% по сравнению с исходным содержанием. Транспортировка кальция от матери к плоду осуществляется через плаценту путем активного механизма. Концентрация общего и ионизированного кальция в плазме крови у плода равна концентрации кальция у матери.

Особенно быстро увеличивается потребность плода в кальции после 30-й недели беременности. Для ее обеспечения у матери в конце беременности повышается концентрация паратгормона, что позволяет мобилизовать резервы кальция в направлении плода. Кроме того, в течение третьего триместра у беременной наблюдается повышенный синтез кальцитриола, но этого синтеза недостаточно и поэтому необходимо дополнительное введение витамина D.

При антенатальной профилактике большее значение, как и при лечении, придается неспецифическим методам. В антенатальном периоде неспецифическая профилактика должна проводиться всем беременным. Она состоит в следующем:

1) соблюдении режима дня с достаточным пребыванием на свежем воздухе в светлое время дня и двигательной активностью;

2) сбалансированной диете, содержащей в оптимальных соотношениях соли кальция и фосфора (2:1) и достаточное количество других микроэлементов, витаминов, полноценного белка и т.д. Лучшее достаточное поступление кальция обеспечивается молоком и молочными продуктами или кальциевыми добавками для женщин, не переносящих молоко;

3) предупреждении и лечении заболеваний, особенно протекающих с ацидозом, а также токсикозов и невынашивания беременности.

Специфическая профилактика проводится только в два последних месяца беременности, если они совпадают с осенне-зимним временем года. Наиболее желательны физиологические методы. Рекомендуется общее ультрафиолетовое облучение — 10—15 сеансов, начиная с 1/4 биодозы и доводя до 2,5—3 биодоз, с расстояния 100 см, ежедневно или через день.

Достаточное поступление витамина D может быть обеспечено либо ежедневным приемом 400 МЕ витамина во время всего периода беременности, либо приемом 1000 МЕ/сут, начиная с 28-й недели беременности. В течение 6—8 недель беременной дают кальциферол в дозе 1000 МЕ/сут (иногда дозу увеличивают до 2000 МЕ/сут) или драже «Гендевит».

В последнее время антенатальную специфическую профилактику рекомендуют проводить ударной дозой витамина D в 200 000 МЕ, принятой однократно в начале 7-го месяца беременности.

Следует отметить, что Международная единица биологического воздействия витамина D установлена в зависимости от антирахитического эффекта у кастрированных крыс. 1 МЕ равна 0,025 мг, эта минимальная доза предотвращает появление заболевания у молодой крысы, помещенной в условия, способствующие развитию рахита. 1 г витамина содержит 40 000 МЕ.

Некоторые исследователи рекомендуют использовать препараты витамина D только в группах риска — при наличии у беременной заболеваний почек, печени, дисфункции эндокринной системы, признаков нарушения маточно-плацентарного кровообращения, при наличии клинических признаков недостатка кальция (судороги, парестезии, боль в костях и др.), а также если беременная не старше 30 лет. Специфическую профилактику рахита витамином D не рекомендуется проводить беременной старше 30 лет, так как существует опасность избыточного отложения кальция в плаценте и развития гипоксии плода.

В постнатальном периоде неспецифическая профилактика включает:

1) тщательный уход за ребенком, соблюдение режима, достаточное пребывание на свежем воздухе в светлое время дня и воздушные ванны летом в тени деревьев («кружевная полутьна»);

2) ежедневный массаж и гимнастику с длительностью каждой процедуры 30—40 мин;

3) естественное вскармливание со своевременной его коррекцией;

4) использование цитратной смеси (лимонная кислота — 2,1 г; лимоннокислый натрий — 3,5 г в 100 мл воды), курс 10—12 дней, по 1 чайной ложке 3 раза в сутки с повторением через 1—2 мес.

Специфическая профилактика проводится здоровым детям первого года жизни, начиная с 1-месячного возраста. При наличии дополнительных факторов риска профилактику начинают с 2—3-недельного возраста. Исключаются летние месяцы. Проводятся два курса облучения УФ-лучами (осенью и зимой) по 10—15 сеансов. После каждого курса ультрафиолетового облучения препараты витамина D не назначаются на протяжении 2—2,5 месяцев.

Витамин D для специфической профилактики рахита назначают по 400 МЕ/сут. Эта доза полностью покрывает суточные потребности ребенка и применяется практически во всех странах мира в качестве профилактической дозы рахита. Во Франции назначают по 1000—1200 МЕ/сут витамина D, поскольку в этой стране он не добавляется в молочные продукты.

Для специфической профилактики следует давать водный раствор витамина D₃ (холекальциферол) или масляный раствор эргокальциферола по 1 капле 1 раз ежедневно или через день (400—500 МЕ в сутки) или видеин по 1 драже (500 МЕ) 1 раз в день в течение всего первого года жизни ребенка. Недоношенным детям, а также детям с усиленной пигментацией кожи дозу препарата увеличивают до 800—1000 МЕ/сут.

В последнее время французские исследователи рекомендуют принимать витамин D по 400 МЕ ежедневно до 3 месяцев жизни при грудном или искусственном вскармливании, а затем применяют ударную дозу в 200 000 МЕ, которая является средней курсовой профилактической дозой и позволяет поддерживать концентрацию кальцидиола (25-ОН-D₃), превосходящую необходимую в 15 нг/мл, в течение 6 месяцев. По мнению французских исследователей, действие ударной дозы обеспечивается депонированием витамина D в жировых и мышечных тканях.

Спиртовой раствор витамина D₂ при профилактике рахита не употребляется. Категорически противопоказано одновременное применение УФ-лучей и препаратов витамина D или сочетание двух его препаратов.

Периодически контролируют содержание кальция в моче пробой Сулковича, которая служит для качественного определения кальция в моче ребенка. Она проводится следующим образом: к 5 мл утренней мочи ребенка добавляют 2,5 мл реактива Сулковича (по 2,5 г щавелевой кислоты и оксалата аммония, 5 г ледяной уксусной кислоты, до 150 г дистиллированной воды). По выраженности помутнения судят о степени кальцийурии.

В большинстве случаев препараты витамина D применяют лишь до 2 лет, т.е. до момента, когда ребенок начинает подвергаться нормальному воздействию ультрафиолетового и солнечного облучения. В других вариантах продлевают их прием зимой до 5 лет, американцы и скандинавы применяют их до конца подросткового возраста. Для ребенка до 5 лет желательно предписание однократной ударной дозы витамина D в 200 000 МЕ в начале зимы, а если ребенок мало находится на солнце или его кожа сильно пигментирована, то эта доза увеличивается до 400 000 МЕ.

Противопоказаниями к назначению витамина D с профилактической или лечебной целью являются: гипоксия и внутричерепная родовая травма, ядерная желтуха и малые размеры большого родничка. Учитывается также и характер вскармливания: при использовании адаптированных смесей, содержащих витамин D, препараты его назначают с осторожностью.

Профилактика рахита препаратами витамина D будет успешной только в случае обеспечения потребности ребенка в кальции, поскольку потребность

анаболизма скелета в процессе роста ребенка требует потребления кальция от 100 до 200 мг/сут в течение первого года жизни. Рекомендуемый ежедневный прием кальция составляет 400 мг/сут с рождения до 6 мес и 800 мг/сут с 6 до 12 мес. В дальнейшем рекомендуемый суточный прием кальция составляет 800 мг в возрасте 1—Юлети 1200 мг между 11 и 15 годами.

Главным источником кальция для детей и подростков являются молочные продукты. Для покрытия ежедневной потребности в кальции рекомендуется принимать один молочный продукт во время каждого приема пищи. В качестве примера можно привести такое сопоставление: 150 мг кальция — это 125 мл молока = 1 баночке йогурта = 100 г творога = 30 г сыра.

ЛЕЧЕНИЕ. Необходимо комплексное лечение рахита. Оно должно быть длительным и направленным как на устранение вызвавших его причин, так и на ликвидацию гиповитаминоза D. Различают неспецифическое и специфическое лечение, включающее ультрафиолетовое облучение и введение препаратов витамина D.

Неспецифическому лечению необходимо уделять больше внимания, так как рахит не всегда бывает обусловлен только гиповитаминозом D. В этих случаях назначение витамина D без восполнения дефицита кальция, микроэлементов (магния, цинка), полноценного белка, витаминов A, C, B и устранения других неблагоприятных факторов может быть не только бесполезным, но и вредным для больного. Этот вид лечения включает организацию охранительного режима, соответствующего возрасту больного, с устранением громкого шума, яркого света, дополнительных раздражителей. Необходимо длительное пребывание ребенка на свежем воздухе в дневное время со стимуляцией активных движений. Большое значение имеют гигиенические процедуры — ванны, обтирания.

Диета строится в соответствии с возрастом и потребностями ребенка и корректируется с учетом существующих дефицитов. С этой целью ребенку 3—4 мес, находящемуся на грудном вскармливании, вместо питья дают овощные и фруктовые отвары и соки, раньше обычного вводят желток, творог. При смешанном и искусственном вскармливании уже в раннем возрасте следует назначать овощной прикорм, ограничить количество молока, кефира и каши. В более ранние сроки в диету вводят остальные блюда прикорма, дают больше овощей. Сырые и вареные овощи и фрукты обладают ошелачивающим действием, восполняют дефицит витаминов и микроэлементов. Для улучшения пищеварения при тяжелых формах рахита используют соляную кислоту и ферменты (пепсин, панкреатин).

При естественном вскармливании (особенно недоношенным детям) с профилактической целью, а также в период лечения рахита витамином D на 1—1,5 мес назначают препараты кальция (5—10%-й раствор хлорида кальция по 1 чайной ложке 2—3 раза). При искусственном и смешанном вскармливании дефицита кальция не возникает, так как содержание его в коровьем молоке высокое.

Назначение витаминов C и группы B (B_p , B_2 , B_6) способствует уменьшению ацидоза и его последствий, активизирует процессы костеобразования и повышает эффективность специфического лечения. Этому же способствует цитратная смесь (*Acidi citrici* 2,1; *Natrii citrici* 3,5; *Aquae*

destillate ad 100,0), которую назначают по 1 чайной ложке 3 раза в день в течение месяца. Цитратная смесь способствует всасыванию кальция, уменьшает явления ацидоза, улучшает процессы оссификации.

Неотъемлемой частью лечения являются лечебная гимнастика и массаж. Они уменьшают влияние гиподинамии, стимулируют положительные реакции центральной нервной системы и обменные процессы в костях и мышцах, улучшают самочувствие ребенка. Процедуры проводят ежедневно в течение 30—40 мин. Для стимуляции мышечного тонуса в активной фазе рахита назначают прозерин внутримышечно по 0,1 г 0,05%-го раствора на 1 год жизни или внутрь в порошках по 0,001—0,003 г 3 раза в день, курс — 10 дней. Соленые и хвойные ванны уравнивают процессы возбуждения и торможения в центральной и вегетативной нервной системе, стимулируют обменные процессы.

Специфическое лечение назначается с учетом периода болезни и характера течения процесса. В начальном периоде рахита и при подостром его течении следует отдавать предпочтение общему ультрафиолетовому облучению как более физиологичному способу терапии. Процедуры проводятся ежедневно или через день после определения биодозы (индивидуальной переносимости) с постепенным увеличением времени облучения (от 1 до 20 мин). Фокусное расстояние — 100 см, длительность курса — 15—25 дней. Ультрафиолетовое облучение не показано при остром течении процесса, особенно в период разгара болезни, при наличии признаков спазмофилии, а также сопутствующих заболеваний: диспепсии, туберкулезной инфицированности, выраженной гипотрофии и анемии.

В разгар заболевания при остром течении рахита назначают витамин D в одной из перечисленных форм:

1) видехол — 0,125%-й масляный раствор холекальциферола (D_3); 1 мл содержит 25 000 ME, 1 капля — 500 ME;

2) видеин — таблетированный водорастворимый витамин D_2 в комплексе с белком (казеином); драже и таблетки содержат по 500, 1000, 5000 и 10 000 ME;

3) витамин D_2 — эргокальциферол — 0,125%-й масляный раствор; 1 мл содержит 50 000 ME, 1 капля — 1000 ME;

0,5%-й спиртовой раствор; 1 мл содержит 200 000 ME: 1 капля — 5000 ME;

4) водный раствор витамина D_3 (холекальциферол) содержит в 1 капле 500 ME.

При непереносимости масляного раствора, а также у детей с глубокой недоношенностью применяется водный или спиртовой раствор витамина D.

Независимо от выраженности патологического процесса, степени его тяжести и характера течения рахита назначают эргокальциферол по 2500—5000 ME в сутки в течение 30—45 дней. После достижения терапевтического эффекта переходят на профилактическую дозу (400—500 ME в сутки), которую ребенок получает в течение двух лет.

Детям из группы риска иногда проводят противорецидивное лечение. Назначают препараты витамина D по 2000—5000 ME в сутки на протяжении 3—4 недель. Противорецидивные курсы назначают спустя 3 месяца после основного курса лечения.

СПАЗМОФИЛИЯ

Спазмофилия (тетания) — это заболевание, характеризующееся наклонностью ребенка первых 6—18 мес жизни к судорогам и спастическим состояниям, которые патогенетически связаны с рахитом.

Наблюдается преимущественно у мальчиков, наиболее часто — ранней весной, при повышенной инсоляции.

Спазмофилия еще недавно была довольно распространенным заболеванием, но в настоящее время в связи со снижением как заболеваемости рахитом, так и тяжести его течения встречается довольно редко. Проявление спазмофилии в виде остро развивающегося приступа судорог с ларингоспазмом, остановкой дыхания и потерей сознания — одно из тех состояний у детей, которые требуют срочных реанимационных мероприятий. Врач любого профиля должен быть готов оказать немедленную помощь; при отсутствии необходимых мер и бурном развитии спазмофилии в исключительных случаях возможен летальный исход. Длительное состояние тетании может привести к повреждению центральной нервной системы и задержке психического развития ребенка.

ЭТИОЛОГИЯ. Спазмофилия возникает в связи с остро развивающейся гипокальциемией на фоне электролитного дисбаланса и алкалоза, причиной которых является быстрое, почти внезапное увеличение количества активного метаболита витамина D в крови. Такая ситуация может возникнуть при одномоментном приеме большой дозы витамина D₂ или D₃ («ударный» метод лечения), а также при длительной экспозиции больших участков обнаженной кожи на весеннем солнце, радиация которого особенно богата ультрафиолетовыми лучами. Имеют значение и другие механизмы развития гипокальциемии, которые могут быть обусловлены нарушением функций паращитовидных желез, снижением всасывания кальция в кишечнике или повышенным выделением его с мочой.

Среди дополнительных причин развития судорожной готовности детей следует назвать снижение в крови уровня магния, натрия, хлоридов, витаминов B₁ и B₆.

ПАТОГЕНЕЗ. Спазмофилия обычно патогенетически связана с периодом реконвалесценции среднетяжелого или тяжелого рахита. Остро возникшая гиперпродукция активной формы витамина D (1,25-(ОН)₂-D) подавляет функцию паращитовидных желез, стимулирует всасывание солей кальция и фосфора в кишечнике и реабсорбцию их и аминокислот в почечных канальцах (*рис. 6*).

Вследствие этого быстро повышается щелочной резерв крови вплоть до развития алкалоза, а имевшаяся ранее гипофосфатемия резко сменяется гиперфосфатемией.

Кальций начинает усиленно откладываться в костях, поэтому уровень его в крови быстро падает до критического (ниже 1,7 ммоль/л). Одновременно повышается (хотя и относительно) уровень калия — биологического антагониста кальция, возникают явления гипопаратиреоидизма, ал-



Рис. 6. Схема патогенеза спазмофилии
(А.А. Баранов и соавторы, 1997)

калоза и гиперкалиемии. Гипокальциемия на неблагоприятном фоне гипопаратиреоидизма, алкалоза и гиперкалиемии обуславливает судорожную готовность ребенка, повышенную возбудимость его нервной и мышечной систем. В этих условиях любое внешнее воздействие, сопровождающееся испугом, сильными эмоциями, плачем, высокой температурой, рвотой, а также присоединением интеркуррентного заболевания могут спровоцировать спазм определенных мышечных групп или клонико-тонические судороги (рис. 6).

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Согласно классификации, предложенной Е.М. Ленским в 1945 году, различают две формы спазмофилии — явную (манифестную) и латентную (скрытую). При этом явная спазмофилия может проявляться в виде ларингоспазма, карпопедального спазма и эклампсии, иногда сочетающихся между собой.

Ларингоспазм — остро наступающее сужение голосовой щели, возникает внезапно при определенных обстоятельствах. Умеренно выраженный спазм сопровождается бледностью и затрудненным звучным или хриплым вдохом с последующим шумным дыханием. При полном закрытии голосовой щели ребенок синее, пугается, «ловит воздух ртом», покрывается холодным потом. Возможна потеря сознания на короткое время. Через несколько секунд слышен шумный вдох, постепенно дыхание восстанавливается, после чего ребенок чаще всего засыпает. Приступ ларингоспазма обычно заканчивается благоприятно, но может рецидивировать, особенно при неадекватном лечении. Крайне редко, при длительной остановке дыхания, возможен летальный исход.

Карпопедальный спазм — тоническое сокращение мышц кистей и стоп. Конечности согнуты в крупных суставах, плечи прижаты к туловищу, кисти опущены (ладонное сгибание), пальцы собраны в кулак или при тыльном сгибании I, IV и V пальцев II и III разогнуты («рука акушера»). Стопа в состоянии подошвенного сгибания, пальцы поджаты (*pes equinus*).

Карпопедальный спазм имеет различную длительность. Он наблюдается часто при переодевании ребенка, может исчезать мгновенно или длиться несколько минут, часов и дней. В последнем случае появляется реактивный отек тыла кисти и стопы в виде упругой подушечки. Возможны спазмы и других мышц: глазных с развитием преходящего косоглазия, жевательных с тризмом и ригидностью затылка и т.д. Особенно опасен спазм дыхательной мускулатуры, приводящий к нарушению ритма дыхания, задержке его и остановке, а также сердечной мышцы — с угрозой остановки сердца. Не исключаются спазмы гладкой мускулатуры, вызывающие расстройства мочеиспускания и дефекации с появлением неустойчивого стула.

Эклампсия — редкая и самая неблагоприятная форма спазмофилии; проявляется приступом клонико-тонических судорог, охватывающих всю произвольную и непроизвольную мускулатуру. Приступ начинается подергиванием мимических мышц, затем присоединяются судороги конечностей, ригидность затылочных мышц, возникают ларингоспазм и расстройства дыхания, появляется общий цианоз. Сознание утрачивается, появляется пена на губах, непроизвольное мочеиспускание и дефе-

кация. При длительных судорогах отмечается подъем температуры тела. Продолжительность приступа — от нескольких минут до нескольких часов. В это время может произойти остановка сердца или дыхания. У детей в возрасте до одного года чаще бывают клонические судороги, в более старшем возрасте развиваются преимущественно тонические. В первые 6 месяцев жизни часто наблюдается сочетание эклампсии с ларингоспазмом; во втором полугодии преобладают явления карпопедального спазма.

Латентная спазмофилия, по-видимому, имеет место гораздо чаще явной и обычно предшествует ей. Внимание врача должны привлекать повышенная активность ребенка, а также периодически возникающий тремор подбородка и конечностей, подергивания отдельных групп мышц, неравномерное дыхание (диспноэ), преходящий карпопедальный спазм. При наличии перечисленных признаков необходимо провести дополнительные исследования механической и гальванической возбудимости мышц: определить уровень кальция, фосфора, равновесие кислот и оснований крови. Характерными для скрытой спазмофилии следует считать: верхний и нижний симптомы Хвостека, заключающиеся в подергивании углов глаз и рта при поколачивании пальцем или молоточком соответственно по скуловой дуге и углу нижней челюсти (в местах выхода ветвей лицевого нерва); симптом Труссо, т.е. появление «руки акушера» при сдавливании в области сосудисто-нервного пучка на плече, у двуглавой мышцы; симптом Люста — подошвенное сгибание стопы и отведение ее в сторону при поколачивании в месте выхода малоберцового нерва у головки малоберцовой кости.

Помогает и биохимическое исследование крови, выявляющее гипокальциемию, гиперфосфатемию и алкалоз.

Спазмофилию диагностируют на основании типичной клинической картины в виде признаков повышенной нервно-мышечной возбудимости, периодически возникающих спастических сокращений отдельных мышечных групп (мимических, гортанных, дыхательных, скелетных). Подтверждается диагноз наличием гипокальциемии в сочетании с гиперфосфатемией, нарушением баланса электролитов крови, алкалозом. Кроме того, учитывают возраст ребенка, время года, а также клинические и рентгенологические симптомы, свидетельствующие о периоде реконвалесценции рахита.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Спазмофилию дифференцируют от других гипокальциемических состояний, сопровождающихся судорожной готовностью или судорогами. Это прежде всего тетания новорожденных, развивающаяся в первые дни жизни ребенка вследствие ряда причин (внутриутробное угнетение функции парашитовидных желез плода паратгормоном матери, избыток у нее кальция и др.), а также вторичная гипокальциемия, возникающая при быстром переводе ребенка на искусственное вскармливание коровьим молоком. Возможно и другое происхождение вторичной гипокальциемии. Имеется в виду гипокальциемия, обусловленная снижением содержания ионизированного кальция при респираторном алкалозе на фоне форсированного дыхания при повторных рвотах и диарее, хронической почечной недоста-

точности, неконтролируемом лечении ацидоза бикарбонатом натрия и недостаточном введении кальция (ятрогенная тетания).

Необходимо исключить фебрильные судороги, наблюдающиеся у 14% детей первых четырех лет жизни. Особенно часто они возникают при аномалии конституции и постгипоксической энцефалопатии, чему сопутствует дефицит витаминов (B_p , B_6) и АТФ, т.е. нарушение энергетического обмена и ацидоз. По-видимому, при этом легко дестабилизируются клеточные мембраны и в результате развивается отек мозга. Судороги, возникающие при гипертермии (выше $38,5^{\circ}\text{C}$), не имеют связи со временем года и проявлениями рахита, не сопровождаются типичными биохимическими сдвигами в крови.

Симптомы скрытой или явной тетании характерны для истинного гипопаратиреоидизма, врожденного или приобретенного. Они появляются независимо от возраста ребенка, времени года, наличия или отсутствия признаков рахита и сопровождаются неврологическими нарушениями (гиперестезия, отставание в умственном развитии, изменения на ЭЭГ), расстройствами со стороны глаз (стойкий блефароспазм в результате светобоязни, помутнение хрусталика) и кишечника (упорная диарея, стеаторея). Отмечаются также изменения трофики кожи, волос и ногтей, резкая гипокальциемия и значительная гиперфосфатемия.

При ложном гипопаратиреоидизме, вызванном отсутствием реакции канальцевого аппарата почек на нормально выделяемый паратитовидными железами паратгормон, имеются те же клинические и биохимические проявления, что и при истинном гипопаратиреоидизме. Кроме того, характерен внешний облик больных: лицо округлое, низкий рост, коренастое телосложение, короткие пястные кости, дополнительные кости и костные выступы шпор в метафизах, кальцинаты в мягких тканях. Следует помнить, что синдром тетании у детей наблюдается также при снижении уровня магния и нормальном содержании кальция в крови. Особенно часто развивается он у детей, матери которых перенесли токсикоз беременных, эклампсию в родах или имеют эндокринную дисфункцию. Проявление спазмофилии в форме эклампсии требует исключения эпилепсии. Для этого анализируют данные анамнеза, ЭЭГ, биохимические показатели крови.

ЛЕЧЕНИЕ. Общие клинико-тонические судороги, ларингоспазм и потеря сознания с остановкой дыхания требуют срочных реанимационных мер: проведения искусственного дыхания «изо рта в рот» или «изо рта в нос», организации борьбы с гипоксией (масочная ингаляция 40%-го кислорода), введения противосудорожных препаратов. Из них наиболее эффективный 0,5%-й раствор седуксена внутримышечно или внутривенно: детям до 3 мес — по 0,3—0,5 мл; до года — 0,5—1,0 мл; до 5 лет — 1,0—1,5 мл; до 10 лет — 1,5—2,0 мл. Препарат оказывает немедленный эффект, но действие его кратковременно — до 30 мин. Тем не менее, за это время можно провести необходимые исследования и уточнить происхождение судорог. Препарат можно вводить повторно или давать через рот. С этой же целью назначают 20%-й раствор гамма-оксимасляной

кислоты (ГОМК) внутрь, ректально, внутривенно, внутримышечно. Средняя доза составляет 100 мг/кг (0,5 мл на 1 кг массы тела); при повторном введении дозу увеличивают. Действие препарата отмечается после внутривенного введения через 3—10 мин, внутримышечно — через 10—20 мин и в среднем продолжается 1,5—2 ч. При длительных судорожных состояниях число инъекций может составлять 4—6 в сутки. Хороший эффект дает одномоментное введение обоих препаратов, даже в одном шприце (детям 1—2 лет жизни — 0,5 мл седуксена и 2,0 мл ГОМК внутримышечно). Возможно применение клизм из 2%-го раствора подогретого до 38—40° С хлоралгидрата (20—30 мл), а также 25%-го раствора сульфата магния внутримышечно (0,2 мл/кг с 2 мл 0,5—1%-го раствора новокаина).

После экстренного определения уровня кальция в крови внутривенно вводят 10%-й раствор кальция хлорида или глюконата: детям до 6 мес — по 0,05 мл, до 1 года — по 0,5—1 мл, до 3 лет — 1—2 мл. В дальнейшем 5% или 10%-й раствор хлорида кальция назначают внутрь по 1 чайной ложке 3 раза в день после еды вместе с молоком в течение 7—10 дней.

ПРОФИЛАКТИКА. Первичная профилактика включает предупреждение, раннюю диагностику и адекватное лечение рахита. Вторичная профилактика направлена на своевременное выявление и лечение скрытой формы болезни, а также на длительную (в течение 6 мес — 1 года) после приступную противосудорожную терапию, барбитуратами (люминал 2—3 раза в сутки детям до 6 мес по 0,005 г, до 1 года — по 0,005—0,01 г, до 3 лет — по 0,01—0,075 г).

Кроме того, необходимо следить за биохимическими показателями крови и периодически назначать препараты кальция.

ПРОГНОЗ. При спазмофилии прогноз, как правило, благоприятный. Большое значение в исходе тяжелых ее проявлений имеет правильно организованная вторичная профилактика. В редких случаях может наступить летальный исход вследствие асфиксии при затянувшемся ларингоспазме, остановки сердца или дыхания. Последствием длительной эклампсии может быть задержка психического развития детей. Ко 2—3-му году жизни ребенка обмен кальция и фосфора стабилизируется, и патологический процесс ликвидируется.

ГИПЕРВИТАМИНОЗ D

Гипервитаминоз D (D-витаминная интоксикация) — заболевание, обусловленное гиперкальциемией и токсическими изменениями в органах и тканях вследствие передозировки витамина D или индивидуальной повышенной чувствительности к нему.

Различают острую и хроническую форму D-витаминной интоксикации.

Гипервитаминоз D развивается преимущественно у детей первых двух лет жизни, но его последствия иногда сохраняются и у взрослых. Распрост-

раненность этой патологии, по-видимому, не очень велика, хотя точные данные отсутствуют. Можно предположить, что D-витаминная интоксикация встречается значительно чаще, чем проявляется клинически и диагностируется. Гипервитаминоз D вызывает грубые расстройства обмена кальция, тяжело повреждает почки, сердечно-сосудистую систему и другие органы; приводит к инволюции тимуса и нарушениям иммунитета. У детей, перенесших гипервитаминоз D в раннем детстве, длительно, часто годами, сохраняются анорексии, дистрофия, отставание в физическом развитии, вегетативные дисфункции, кардиопатия с частым исходом в кардиосклероз, хронический пиелонефрит. Это породило известный афоризм: «Лучше легкий рахит, чем легкий гипервитаминоз D». От родителей и врачей требуются скрупулезность, большое внимание и последовательность при проведении лечения и профилактики рахита витамином D.

ЭТИОЛОГИЯ. В процессе эволюции человечество не встречалось с возможностью попадания в организм больших доз витамина D. В связи с этим отсутствуют эффективные механизмы инактивации и выведения из организма этого биологически высокоактивного вещества и создается возможность токсического его действия. Потребность в витамине D у детей невелика и не превышает 400 МЕ в сутки, даже в условиях полного отсутствия естественной инсоляции. Чувствительность к этому препарату повышается в связи с измененными реакциями нервной системы — последствиями гипоксии, внутричерепной родовой травмы, ядерной желтухи, в условиях стрессовых ситуаций, на фоне несбалансированного питания с избытком кальция или фосфора в пище, дефицитом полноценного белка, витаминов А, С, группы В, при наличии дисфункции желудочно-кишечного тракта, тяжелой дистрофии и т.д. Имеет, очевидно, значение и сенсibilизация организма предшествующими введениями препарата, в том числе и внутриутробная. Так, замечено, что явления D-интоксикации чаще возникают у детей, матери которых получали этот витамин во время беременности, а также при проведении ребенку повторных курсов. Поэтому причинами развития гипервитаминоза D следует считать передозировку витамина D, назначение его в летнее время при интенсивной солнечной радиации, в сочетании с ультрафиолетовым облучением, рыбьим жиром, препаратами кальция, употреблением большого количества коровьего молока и творога. Повышенная индивидуальная чувствительность к витамину D, изредка наблюдающаяся у детей, способствует развитию заболевания в тех случаях, если употреблялись лишь физиологические дозы препарата.

ПАТОГЕНЕЗ. Определяется несколькими аспектами воздействия витамина D на организм (рис. 7). Наибольшее значение имеет грубое нарушение обмена кальция. Вследствие значительного повышения всасывания его в кишечнике развивается гиперкальциемия, что сопровождается гиперкальциурией и отложением кальция в стенках сосудов с необратимым кальцинозом внутренних органов, в первую очередь — почек и сердца. Возникают и другие сдвиги минерального обмена, в частности, гиперфосфатемия, обусловленная повышенной реабсорбцией фос-

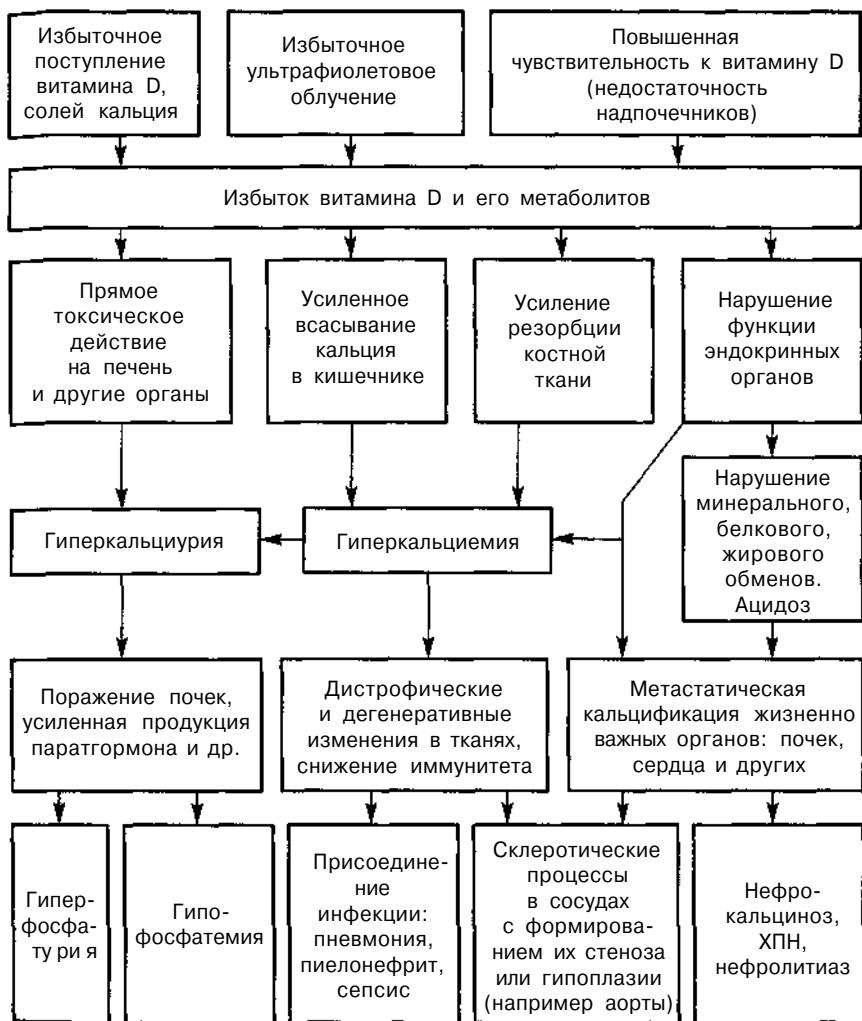


Рис. 7. Схема патогенеза гипervитаминоза D
(Н.А. Барлыбаева, В.И.Струков, 1984)

фора в проксимальных канальцах под воздействием витамина D. Позднее, при поражении почек и нарушении деятельности тубулярного отдела, падает реабсорбция не только фосфора, но и аминокислот, глюкозы, бикарбоната, развиваются гипофосфатемия, гипогликемия, метаболический ацидоз. В свою очередь, снижается уровень магния и калия в крови, нарастает содержание лимонной кислоты. Указанные сдвиги сказываются на состоянии костной ткани. Под воздействием активного метаболита витамина D соли кальция и фосфора усиленно вымываются из костей, и формируется остеопороз. В то же время усиливается их отло-

жение в новообразованной кости, утолщается кортикальный слой, появляются новые ядра окостенения, так как избыток витамина D подавляет деятельность парашитовидных желез.

Витамин D оказывает и непосредственное действие на клетки. Считают, что он усиливает перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов и вследствие этого нарушает стабильность клеточных мембран, в том числе лизосомных и митохондриальных. Перекиси липидов и свободные радикалы сами могут повреждать клеточные и субклеточные мембраны, угнетать функции ферментов, вызывать денатурацию белка. В первую очередь при этом страдают липидные оболочки нервных клеток желудочно-кишечного тракта, печени и почек, что определяет клиническую картину острого периода болезни.

Оба процесса — прямое токсическое действие на клетки эндокринных желез (в первую очередь вилочковой и парашитовидных) и нарастающая гиперкальциемия — приводят к инволюции вилочковой железы и всей лимфаденоидной системы, а позднее — к постепенному развитию плюригландулярной недостаточности. Это вызывает резкое снижение защитных сил организма и быстрое присоединение разнообразных вторичных инфекций.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В соответствии с классификацией различают степень тяжести, период и течение гипервитаминоза D (*табл. 4*). При этом клинические проявления заболевания зависят от формы и степени повреждения отдельных органов и систем.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Острая D-витаминная интоксикация развивается чаще у детей первого полугодия жизни при массивном приеме витамина D в течение относительно короткого времени (2—10 нед) или появляется почти с самого начала введения препарата в дозах, близких к физиологическим. При этом отмечаются признаки кишечного токсикоза или нейротоксикоза. Снижается аппетит, вплоть до полной анорексии, часто наблюдается рвота, быстро падает масса тела, возникает обезвоживание, появляется жажда. Температура тела нередко поднимается до высоких субфебрильных цифр. Ребенок становится вялым, сонливым, может на короткое время терять сознание. Одновременно наблюдается повышенная раздражительность, иногда развиваются приступы клонико-тонических судорог. Нарушается функциональное состояние вегетативной нервной системы: появляется тахикардия, определяется красный дермографизм. Кожа бледная, часто с сероватым или желтоватым оттенком, лицо осунувшееся, под глазами тени. Тургор тканей, а иногда и мышечный тонус снижены.

На высоте заболевания нередко присоединяется пневмония. Урета больных повышается артериальное давление, определяется тахикардия, ослабление сердечных тонов, систолический шум вдоль левого края грудины. Печень, как правило, значительно увеличена. У части больных имеется и спленомегалия. Характерны дизурические расстройства и полиурия. Возможно развитие почечной недостаточности. Стул чаще со склонностью к запорам, но может быть неустойчивым или жидким. У некоторых больных

Клиническая классификация гипервитаминоза D

(Н.А. Барлыбаева, В.И. Струков, 1979)

Степень тяжести	Период	Течение
Легкая	Начальный	Острое — до 6 мес
Средняя	Разгара	Хроническое — свыше 6 мес
Тяжелая	Реконвалесценции остаточ- ных явлений: кальциноз и склероз органов с развитием коарктации аорты, стеноза легочной артерии, уроли- тиаза, ХПН и др.	

определяется краниотабес; на рентгенограммах костей выявляются участки остеопороза, а также полосы склероза в зонах роста. Отмечается анемия, обусловленная как прямым действием витамина D на липидные структуры оболочки эритроцитов, так и токсическим угнетением функции костного мозга.

Обнаруживаются гиперкальциемия (2,99 ммоль/л и более), четко коррелирующая со степенью тяжести гипервитаминоза D, и другие биохимические сдвиги, а также изменения в моче вследствие пиелонефрита. Проба Сулковича положительная. В тяжелых случаях, заканчивающихся смертью, обнаруживаются кардиомегалия, склероз и кальциноз коронарных сосудов, нефрокальциноз, явления пролиферативно-мембранозного гломерулонефрита и интерстициального пиелонефрита.

Хроническая D-витаминная интоксикация возникает на фоне длительного (6—8 мес и более) применения препарата в умеренных дозах, но превышающих физиологическую потребность в нем организма ребенка, и характеризуется менее яркой клинической картиной. Признаки интоксикации выражены незначительно, аппетит снижен умеренно, рвота наблюдается редко. Кривая нарастания массы тела уплощена или пологая, что свидетельствует о прогрессировании дистрофии. Характерны повышенная раздражительность, плохой сон, часто выявляются признаки хронического пиелонефрита, отмечаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, повышенная плотность костей, преждевременное закрытие большого родничка и заращение швов черепа, на рентгенограммах — избыточное отложение кальция в зонах роста, раннее появление ядер окостенения в запястьях. В крови и моче выявляются изменения, аналогичные тем, которые имеются при острой интоксикации витамином D, но менее выражены.

ДИАГНОЗ. При постановке диагноза гипервитаминоза D принимают во внимание сочетание клинических симптомов, включающих проявление интоксикации, нарастающую дистрофию, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, полиурию, мочевого синдром с

анамнестическими указаниями на появление их после приема витамина D, особенно в больших дозах. Учитывают данные рентгенограммы костей, отражающие повышенную их плотность с избыточным отложением кальция в зонах роста и преждевременным появлением ядер окостенения в запястьях, а также наличие положительной пробы Сулковича, свидетельствующей о гиперкальциурии. Имеют значение также отклонения в биохимических показателях крови (гиперкальциемия в сочетании со снижением уровня фосфора, калия, магния) и мочи (гиперфосфатурия, гиперминоацидурия, глюкозурия и др).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Гипервитаминоз D дифференцируют от гиперкальциемических состояний (гиперпаратиреоз, идиопатический кальциноз, синдром кальциноза). При всех этих заболеваниях отсутствует связь с приемом препаратов витамина D и признаки острой или хронической интоксикации (табл. 5). Возникают они, как правило, в более старшем возрасте и сопровождаются развитием метастатических очагов кальциноза в органах и тканях, что также отличает их от гипервитаминоза D.

Гипервитаминоз D также следует дифференцировать с синдромом де Тони—Дебре—Фанкони и синдромом Фанкони—Шлезингера (табл. 5).

ЛЕЧЕНИЕ. Проводится в стационаре и включает мероприятия, направленные на дезинтоксикацию, восстановление нарушенных функций внутренних органов, нормализацию минерального обмена и выведение солей кальция из организма. Прием препаратов витамина D и кальция немедленно прекращают. В первую очередь выделяют и ликвидируют синдромы, угрожающие жизни больного. При кишечном токсикозе и эксимозе восполняют дефицит жидкости, белка и солей. Соотношение последних зависит от типа обезвоживания (см. «Кишечный токсикоз»). Жидкость вводят из расчета 150—170 мл на 1 кг массы тела в сутки, 70—80% ее объема внутривенно, остальное через рот, малыми порциями. Вначале используют только коллоидные растворы (гемодез, альбумин, реополиглюкин из расчета 20 мл/кг), затем их чередуют с кристаллическими. При нейротоксикозе, помимо инфузионной терапии, проводится и дегидратационная. Назначают внутривенные и внутримышечные инъекции фуросемида (лазикс) по 0,5 мг/кг в сутки. В борьбе с ацидозом прибегают к вдыханию увлажненного кислорода, внутривенному введению 4%-го раствора бикарбоната натрия — по 5—7 мл раствора на 1 кг массы тела (под контролем исследования равновесия кислот и оснований). С целью стабилизации биологических мембран показан преднизолон, который, кроме того, уменьшает и предупреждает токсическое действие витамина D, выводит излишки кальция из организма; его назначают коротким курсом (на 5—7 дней) по 1—2 мг на 1 кг массы тела в сутки.

Для усиления выработки тиреокальцитонина, обладающего четким гипокальциемическим эффектом, вводят инсулин подкожно по 2—4 ЕД 1 раз в день за 15 мин до еды одновременно с внутривенной инъекцией раствора глюкозы.

Дифференциально-диагностические признаки гипервитаминоза D и сходных заболеваний

Признаки	Гипервитаминоз D	Синдром де Тони—Дебре—Фанкони	Гиперпаратиреоз	Синдром Фанкони—Шлезингера
Частота	Относительно часто	Редко	Редко	Редко
Патогенез	Нарушение обменных процессов, главным образом кальция, вследствие передозировки витамина D	Энзимопатия. Врожденная тубулопатия. Нарушение реабсорбции фосфора, глюкозы, аминокислот	Нарушение обмена кальция и фосфора, вызванное гиперпродукцией паратиреоидного гормона	Не изучен
Клиническая картина	Сухость и бледность кожи, жажда, рвота, запоры, гипотрофия, увеличение печени, артериальная гипертензия	Сухость, бледность кожи, анорексия, жажда, запоры, полиурия, гипотрофия, увеличение печени, мышечная гипотония	Анорексия, тошнота, рвота, запоры, мышечная гипотония, боли в костях при ходьбе, полиурия, полидепсия, нефрокальциноз	Низкий рост, умственная отсталость, косоглазие, раннее закрытие швов и родничков, врожденные пороки сердца
Биохимическое исследование крови	Гиперкальциемия в остром периоде. Фосфор понижен. Сахар, белок в норме. Щелочная фосфатаза не изменена	Кальций в норме или снижен. Фосфор резко снижен. Сахар и белок снижены, резко повышена активность щелочной фосфатазы, метаболический ацидоз	Гиперкальциемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперпротеинемия, гипергликемия	Гиперкальциемия, гиперфосфатемия, гиперазотемия, гиперхолестеринемия
Моча	Реакция Сулковича положительная, протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия, сахар, аминокислоты чаще в норме	Реакция Сулковича отрицательная, протеинурия, фосфатурия, глюкозурия, аминокислотурия	Реакция Сулковича положительная. Гиперкальциурия, гиперфосфатурия	Гиперкальциурия, гиперфосфатурия
Рентгенограмма костей	Расширение и уплотнение зон предварительного обызвествления	Остеопороз трубчатых костей, зоны обызвествления бедны кальцием	Истончение коркового слоя, трабекул костей. Кистозное поражение костей черепа, таза и т.п.	Остеосклероз основания черепа

Из диеты исключают продукты, богатые кальцием: творог, коровье молоко и др. Ребенку первого полугодия жизни назначают сцеженное материнское или донорское грудное молоко в количестве 50—70% от должного с постепенным увеличением объема порции. Обязательным является употребление овощных блюд и фруктовых соков, обильное питье (до 500 мл в сутки), включая 5%-й раствор глюкозы, раствор Рингера, 3%-й раствор хлорида аммония, способствующий выведению кальция с мочой, щелочные минеральные воды и растворы фитата и сульфата натрия (в молоке), связывающие кальций в кишечнике.

Витаминотерапия предусматривает назначение токоферола (витамин Е), который обладает антиоксидантным действием, уменьшает и предупреждает токсическое действие витамина D. Назначают токоферол внутрь на 10—12 дней в 5—10%-м масляном растворе по 5—10 мг 1—2 раза в день в молоке матери или внутримышечно по 10—20 мг 2 раза в 2—3 дня. Показан также витамин А, улучшающий процессы костеобразования и минерализации костей, стимулирующий функцию остеобластов, способствующий снижению уровня кальция в крови. Лечение проводят в течение месяца. В возрастной дозе используются витамины С и группы В (В₁, В₆) с целью нормализации обменных процессов и равновесия кислот и оснований. Действие №₂ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, трилон Б) направлено на мобилизацию кальция из тканей и выведение его из организма с мочой. Препарат назначают внутрь или вводят в 5%-м растворе глюкозы внутривенно капельно в течение 3—5 ч курсом 3—6 дней. Преднизолон, витамины А и Е, №₂ЭДТА — физиологические антагонисты витамина D, их можно рассматривать как антидоты, применение которых обязательно.

ПРОФИЛАКТИКА. Профилактика гипервитаминоза D заключается в точном соблюдении правил и инструкций по применению лекарственных форм витамина D; индивидуальном подходе к назначению этого препарата; врачебном контроле за каждым ребенком, получавшим витамин D с профилактической и лечебной целью; периодической проверке уровня кальция и фосфора в крови и регулярном определении кальция в моче пробой Сулковича (1 раз в 7—10 дней). При возникшем подозрении на интоксикацию витамином D препарат следует немедленно отменить и произвести лабораторный контроль уровня кальция крови.

ОСТРЫЕ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ

Острые расстройства пищеварения у детей грудного возраста — довольно распространенная патология, которая по праву занимает второе место после острых респираторных заболеваний. Высокая распространенность острых расстройств пищеварения у детей первого года жизни обусловлена анатомо-физиологическими особенностями пищеварительного канала.

На VIII Всесоюзном съезде детских врачей в 1962 году была утверждена классификация желудочно-кишечных заболеваний, предложенная Г.Н. Сперанским. Согласно этой классификации выделяют: 1) заболевания функционального происхождения: а) диспепсии (простая, токсическая (кишечный токсикоз), парентеральная); б) дискинезии и дисфункции (пилороспазм, атония различных отделов пищевого канала, спастический запор); 2) заболевания инфекционного происхождения (дизентерия бактериальная, дизентерия амебная, сальмонеллез, кишечная инфекция, кишечная форма стафилококковой, энтерококковой, микозной инфекции, вирусная диарея, кишечная инфекция невыясненной этиологии); 3) пороки развития пищеварительного тракта (пилоростеноз, мегадуоденум, мегаколон, атрезии (пищевода, отделов кишечника, ануса), дивертикулы, другие пороки пищеварительного канала).

ПРОСТАЯ ДИСПЕПСИЯ — острое расстройство пищеварения функционального характера, характеризующееся рвотой, поносом без значительного нарушения общего состояния.

ЭТИОЛОГИЯ. В этиологии ведущими являются алиментарный фактор, дефекты ухода (перегревание, нарушение режима кормления), а также инфекционный фактор (чаще всего — кишечная палочка). Предрасполагающими факторами являются: раннее искусственное и смешанное вскармливание, рахит, экссудативно-катаральный диатез, гипотрофия, недоношенность.

ПАТОГЕНЕЗ. При перекорме или кормлении пищей, не соответствующей возрасту в силу недостаточности ферментативной активности и низкой кислотности желудочного сока у детей раннего возраста, пища недостаточно обрабатывается в желудке, что вызывает перенапряжение функции желудка. Недостаточно подготовленная пища поступает в тонкий кишечник. Нарушается обычный ход пищеварения. Поскольку в кишечнике щелочная среда, то в пищевом комке начинают усиленно размножаться бактерии, усиливаются патогенные свойства постоянной микрофлоры кишечника.

Бактериальное расщепление путем гниения и брожения в кишечнике содействует образованию токсичных продуктов (индола, скатола, уксусной кислоты) и газов (рис. 8).

Раздражение рецепторов слизистой оболочки желудка и кишечника токсическими продуктами ведет к появлению защитных реакций в виде срыгивания, рвоты, усиленной перистальтики кишечника, увеличения отделения слизи железами кишечника и поноса. Жирные кислоты, которые образовались в результате неправильного расщепления жира в кишечнике, нейтрализуются путем поступления из межклеточной жидкости и тканей организма солей кальция, магния, натрия, калия. Эти соли вступают в реакцию с жирными кислотами и образуют мыла жирных кислот.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Заболевание начинается остро. Снижается аппетит, появляется вялость, нарушается сон. Главными

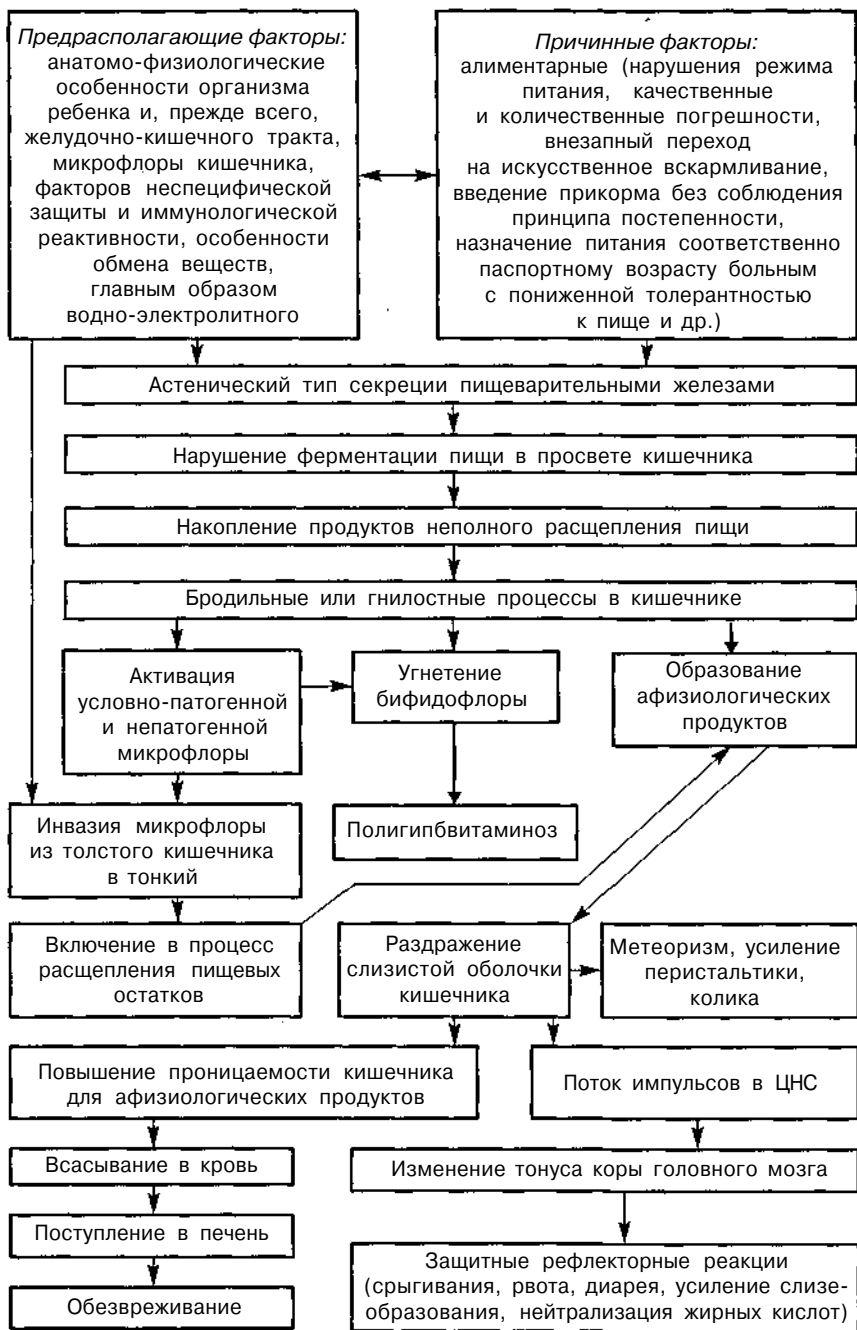


Рис. 8. Схема патогенеза простой диспепсии
(А.А. Баранов и соавторы, 1997)

симптомами являются одно- или двукратная рвота и жидкий стул зеленого цвета со слизью и белыми комочками. Стул 5—8 раз в сутки. Испражнения имеют кислый запах. Зеленый стул обусловлен ускоренным переходом гидробилирубина в биливердин в кислой среде, а белые комочки — это мыла, образовавшиеся в результате нейтрализации жирных кислот солями кальция, магния, натрия, калия.

Кроме того, периодически у ребенка возникают кишечные колики из-за скопившихся в кишечнике газов, после отхождения которых ребенок успокаивается. Температура тела чаще нормальная, но иногда может наблюдаться субфебрильная.

При осмотре вне приступа кишечной колики состояние ребенка относительно удовлетворительное. Отмечается некоторая бледность кожных покровов, обложенный язык, иногда молочница на слизистой ротовой полости. Живот вздут, при пальпации урчание, в области ануса опрелости (реакция кала кислая, что вызывает раздражение кожи).

Диагноз не представляет трудностей. Правильно собранный анамнез (нарушение режима питания, перекорм, перегревание и др.), эпидемиологический анамнез (отсутствие контакта с больными диареей), а также клиническая картина позволяют правильно поставить диагноз. Но необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как дизентерия, инвагинация, аппендицит. Поэтому прежде всего надо исключить те заболевания, которые требуют безотлагательной хирургической помощи.

ЛЕЧЕНИЕ. Включает промывание кишечника, назначение водно-чайной диеты в течение 6—8 ч (используют регидрон, оралит, физиологический раствор натрия хлорида, 2%-й раствор глюкозы, кипяченую воду, чай в количестве 150 мл на 1 кг массы тела в сутки), диетотерапию.

Обычно в 1-й день назначают 70—80 мл женского молока с сохранением режима кормления или прикладывают к груди на 3—4 минуты (обычно за 1 мин ребенок высасывает 20 мл). При отсутствии женского молока используют адаптированные кисло-молочные смеси или кефир в разведении 2:1 с рисовым отваром. С каждым днем количество увеличивается, и к 5-му дню объем пищи должен достигать объема, который ребенок употреблял до заболевания. С 6-го дня от начала заболевания можно вводить прикорм, если ребенок получал его, но вводить постепенно. Тертое яблоко и соки назначают с 6—7-го дня.

Для оральной регидратации при острых расстройствах пищеварения у детей грудного возраста австрийская фирма «NIPP» выпускает лечебный продукт — морковно-рисовый отвар «NIPP ORS 200». Основными ингредиентами этого продукта являются морковь, рис, глюкоза, соль, цитрат натрия, цитрат калия, лимонная кислота. Морковно-рисовый отвар «NIPP ORS 200» является гомогенизированным, стерильным, готовым к употреблению питанием. В 100 мл продукта содержится 0,3 г белка; 0,1 г жира; 4,2 г углеводов; 120 мг натрия; 98 мг калия; 145 мг хлоридов; 135 мг цитрата; энергетическая ценность — 19 ккал/100 мл; осмолярность — 240 мОсм/л.

Пектиновые вещества, содержащиеся в «**HIPP ORS 200**», обладают свойством адсорбировать токсины микроорганизмов, газы, продукты неполного гидролиза и брожения пищевых веществ. Рисовая слизь и крахмал, благодаря обволакивающему действию, способствуют регенерации слизистой оболочки кишечника и восстановлению процессов пищеварения.

Рекомендуемое количество «**HIPP ORS 200**» при легкой степени дегидратации составляет 35—50 мл на 1 кг массы тела ребенка в сутки, при средней степени — 50—100 мл на 1 кг в сутки. Многократная рвота у детей грудного возраста не является противопоказанием для применения лечебного питания «**HIPP ORS 200**». Обязательным условием использования «**HIPP ORS 200**» при рвоте является его употребление небольшими количествами через короткие промежутки времени, например каждые 10 мин по 1—2 чайной ложке «**HIPP ORS 200**».

Обязательно применяют ферментотерапию. Обычно используют соляную кислоту с пепсином. Хорошим терапевтическим эффектом обладает креон (панкреатин с минимальной активностью липазы, амилазы и протеаз), который обеспечивает переваривание пищевых ингредиентов, облегчает их всасывание, стимулирует выделение собственных ферментов пищеварительного тракта, улучшает его функциональное состояние и нормализует процессы пищеварения. Препарат назначают по 1 капсуле 3—4 раза в сутки во время еды с небольшим количеством воды. Можно смешивать содержимое капсулы с небольшим количеством яблочного пюре, запивать соком или теплым чаем. При недостаточной эффективности можно увеличить суточную дозу до 6—12 капсул.

Рекомендуется назначать ликреазу. Новорожденным назначают 1—2 капсулы в сутки (максимальная доза — 4 капсулы в сутки). Капсулы можно предварительно раскрыть и развести в молоке. Детям до 5 лет назначают 2—4 капсулы в сутки, от 5 до 10 лет — 4—6 капсул, старше 10 лет • — 6—8 капсул в сутки.

Можно также применять фестал, мезим форте, панкреатин, дигестал и другие ферментные препараты, но поскольку отсутствуют их детские формы, то к дозировке препаратов следует подходить осторожно.

Антибактериальные препараты назначают только при подозрении или подтверждении инфекционной этиологии: фуразолидон (по 10 мг/кг в сутки 4 раза в день после еды), полимиксин (по 100 000 ЕД/кг в сутки 4 раза в день).

Симптоматическое лечение включает при выраженном метеоризме отведение газов через газоотводную трубку, назначение белой глины (по 0,25 г 3 раза в сутки), карболена (по 0,25 г 3 раза в сутки), смекты (1 пакетик в сутки в 50 мл кипяченой воды, дают в течение дня). При кишечной колике используют компресс на живот, лечебные клизмы с валерианой (1 капля валерианы на месяц жизни ребенка), назначают 1%-й раствор брома с валерианой. В последующем для восстановления нормальной кишечной микрофлоры показаны эубиотики.

ЭНТЕРАЛЬНЫЙ (КИШЕЧНЫЙ) ТОКСИКОЗ. Это тяжелая форма функционального расстройства пищеварения, сопровождающаяся эксикозом, токсикозом, ацидозом и глубокими нарушениями обмена веществ.

ЭТИОЛОГИЯ. В этиологии важное значение имеет инфекционный фактор (сальмонеллы, стафилококк, вирусы, кишечная палочка, протей, цитробактер, клебсиелла и др.). Нередко причиной кишечного токсикоза может быть нелеченная или неправильно леченная простая диспепсия, а также ферментопатии (галактоземия, фруктоземия, целиакия и др.), иммунодефицитные и аллергические заболевания.

Предрасполагающими факторами могут быть недоношенность, гипотрофия, раннее искусственное вскармливание, возраст детей до 6 месяцев. Риск развития кишечного токсикоза у этой группы детей обусловлен: высокой проницаемостью слизистой оболочки кишок для токсинов и продуктов нарушенного расщепления пищевых веществ; склонностью организма к генерализованным реакциям при интоксикациях; напряженностью обменных процессов; незавершенностью развития механизмов регуляции водно-электролитного обмена.

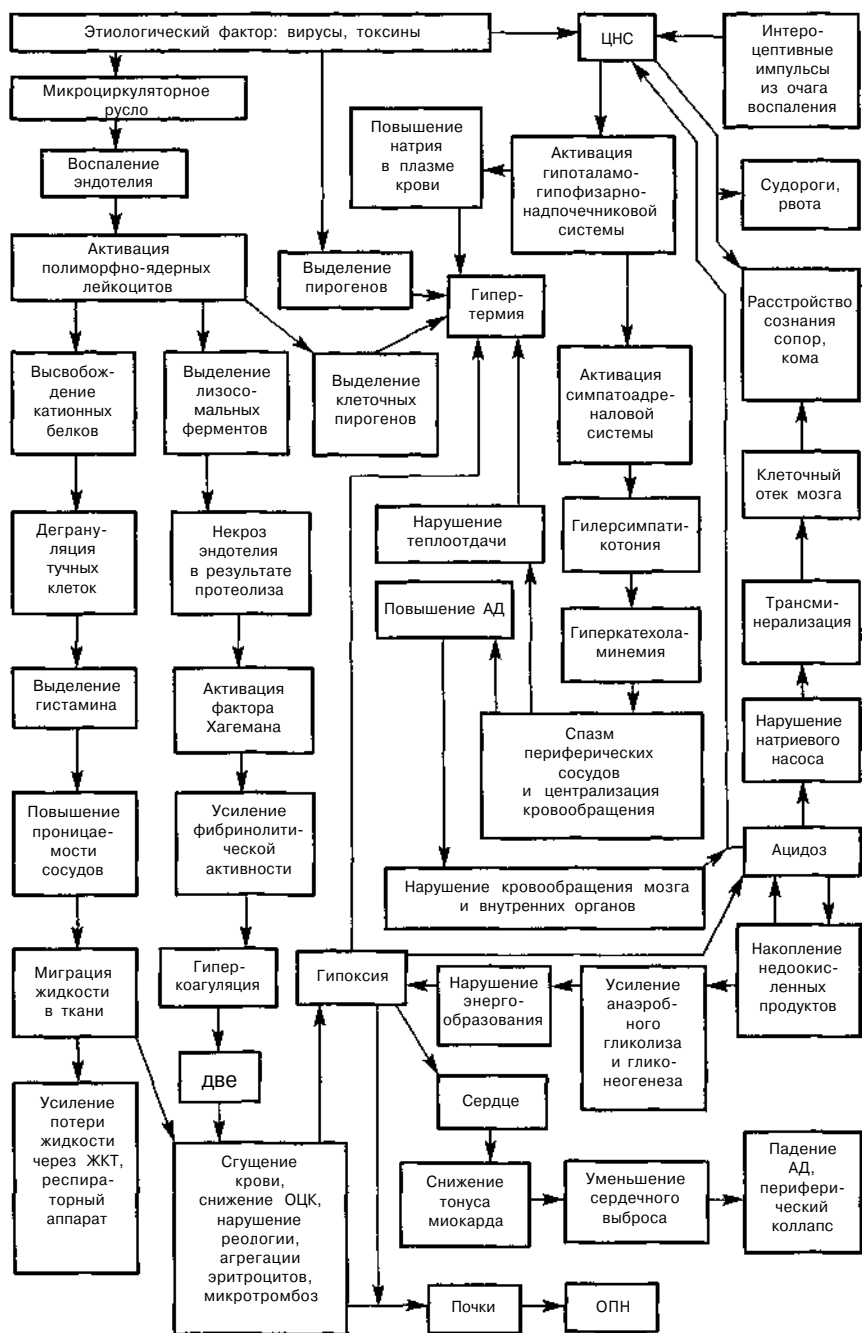
ПАТОГЕНЕЗ. Выделяют три основных звена патогенеза: интоксикация, дегидратация и ангидремический шок (*рис. 9*).

Микроорганизмы, проникшие в кишечник, продуцируют энтеро- и цитотоксины. Энтеротоксины не вызывают видимых изменений в кишечнике, а цитотоксины разрушают мембраны клеток эпителия, что ведет к инвазии микробов в кишечную стенку, возникают значительные участки воспаления и некротизации слизистой оболочки кишечника. В зоне воспаления наблюдается полнокровие сосудов, увеличивается их проницаемость в системе микроциркуляторного русла, вследствие этого вода, часть минеральных солей, альбумин просачиваются в межклеточное пространство и в просвет кишечника. Появляется частый жидкий стул.

Эндотоксины нарушают функцию эпителиальных клеток слизистой оболочки, изменяют активность ферментов, участвующих в пристеночном пищеварении и всасывании, развиваются процессы извращенного пищеварения, при котором образуются в большом количестве токсические продукты, усиливающие проницаемость слизистой кишечника. Прорывается первый барьер защиты организма — слизистая стенка кишечника. Эндотоксины и токсические продукты извращенного пищеварения попадают из кишечника через систему воротной вены в печень, понижают детоксикационную функцию печени. Прорывается второй барьер организма — печень. Токсины и токсические продукты попадают в общий кровоток — развивается токсемия.

Таким образом, интоксикация на первом этапе заболевания обусловлена токсинами и токсическими продуктами, образующимися в кишечнике в результате нарушения процессов пищеварения.

Токсемия сопровождается многократной рвотой, которая в начале заболевания носит защитно-рефлекторный характер. В связи с многократной рвотой и жидким стулом развивается обезвоживание, преимущественно за счет уменьшения циркуляторной, внеклеточной жидкости, происходит сгущение крови. На втором этапе токсемия усиливается за счет токсинов микробов, которые проникают из отделов толстого кишечника в тонкий, где создаются благоприятные условия для их развития. Эндо- и экзотоксины этих микробов также проникают в печень,



а затем в общий кровоток, усиливается токсемия, прорывается третий барьер организма — гематоэнцефалический, который у детей отличается высокой проницаемостью.

Эндо-, экзотоксины и токсические продукты из очага инфекции попадают в кровоток волнообразно в течение длительного времени.

Воздействие токсинов на стенки сосудов, рефлексогенные зоны, а также непосредственно на нервные центры, в том числе и центры гипоталамо-гипофизарной области, приводит к повышению температуры, изменению активности различных отделов нервной системы и эндокринных желез, тахикардии, тахипное, выделению гистаминоподобных веществ, к изменению тонуса и проницаемости сосудов, к усилению катаболических процессов (распад сложных органических веществ).

Расширение сосудов кишечника вызывает депонирование крови в сосудах брюшной полости, что усиливает циркуляторные расстройства, приводит к уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК). Уменьшение ОЦК, в свою очередь, ведет к гипоксии и ацидозу. Развивается ангишемический шок.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Начальные проявления кишечного токсикоза могут быть по типу нейротоксикоза, когда превалируют процессы возбуждения или угнетения, сопровождающиеся гипертермией, менингеальными знаками вплоть до судорог, или же по типу вазомоторного коллапса, проявляющегося резкой бледностью кожных покровов, цианозом слизистых, обмороком, снижением температуры и артериального давления, учащением пульса, ослаблением тонов сердца, без явлений эксикоза.

Третья разновидность тяжелых начальных проявлений кишечного токсикоза — токсикоз с эксикозом. При этом типе начальных проявлений падает резерв глюкокортикоидов, нарушается водно-электролитный баланс, кислотно-основное состояние, нарушается гемодинамика.

Первые признаки эксикоза с токсикозом — частая рвота и диарея, которые на ранних стадиях носят рефлекторно-защитный характер. По мере углубления токсикоза рвота появляется после питья, затем и в интервалах между кормлениями. Стул учащается, становится профузным.

В зависимости от соотношения потерь жидкости и электролитов в клинике выделяют три вида эксикоза: изотонический (равные потери), водodefицитный, или гипертонический (потери воды преобладают), соледефицитный, или гипотонический (потери солей преобладают).

В зависимости от дефицита жидкости по отношению к массе тела выделяют три степени дегидратации: I степень — дефицит воды до 5% от массы тела; II степень — дефицит воды 5—10% от массы тела; III степень — дефицит воды более 10—15% от массы тела.

По степени тяжести различают: компенсированную степень дегидратации (дефицит воды менее 10% массы тела) и декомпенсированную степень дегидратации (дефицит воды более 10% от массы тела).

Каждый вид дегидратации имеет более или менее специфические клинические проявления. Так, водodefицитная дегидратация (гипертоническая, внутриклеточная) наступает при превалировании диареи над

рвотой (стул несколько гипотоничен по отношению к плазме), особенно при высокой температуре тела и одышке, когда теряется чистая вода. Общие потери жидкости составляют 5—10% от массы тела, но в силу повышенной концентрации плазмы теряют воду клетки, вода из клеток перемещается в кровь в связи с повышением в ней уровня натрия — возникает внутриклеточное обезвоживание. У таких больных яркая клиника эксикоза: резкая сухость слизистых оболочек (склеры сухие, тусклые, язык сухой, прилипает к шпателью); слезы отсутствуют; неутолимая жажда; афония; глаза запавшие, глазные яблоки уменьшены в размерах, мягкие; губы сухие, потрескавшиеся; кожа сухая, эластичность ее снижена; олигурия; большой родничок, не запавший из-за увеличения количества ликвора.

В тяжелых случаях увеличение осмотической концентрации ликвора приводит к клонико-тоническим судорогам на фоне высокой температуры тела. В таких случаях голова у ребенка запрокинута, определяется ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского отрицательны. В ликворе все показатели в норме, только отмечается высокое давление. Этот вид дегидратации начинается остро, протекает бурно, ребенок очень возбужден, сухожильные рефлексы повышены, температура тела высокая, пульс и дыхание учащены, артериальное давление нормальное или повышено, тоны сердца звучные. Диурез уменьшен. Натрий в сыворотке крови превышает 150 ммоль/л (в норме — до 145 ммоль/л).

Соледодефицитная (гипотоническая) дегидратация развивается исподволь, постепенно. При этом виде дегидратации рвота преобладает над диареей, носит упорный характер, становится механизмом поломки адаптационных реакций. Она частая, не связанная с приемом пищи и питья, содержит примесь желчи, иногда в виде «кофейной гущи» от примеси крови. Потеря солей сопровождается снижением осмолярности плазмы и перемещением жидкости из сосудистого русла в клетки. В результате чего снижается ОЦК и нарушаются реологические свойства крови. Такие дети вялы, крайне заторможены, могут последовательно впасть в сомнолентное, сопорозное и коматозное состояния. Потери жидкости обычно более 10—15% от массы тела, но внешние признаки дегидратации выражены менее резко, чем при водододефицитном обезвоживании. Слизистые оболочки не столь сухие. Кожа пастозная, с «мраморным оттенком», холодная, влажная, наблюдается акроцианоз. Кожа напоминает остывающий воск. Ребенок пьет неохотно, чаще отказывается от питья, предпочитает солевые и содовые растворы. Порой питье вызывает повторную рвоту. Большой родничок запавший. Температура тела нормальная или субфебрильная. Артериальное давление понижено, пульс частый, слабый, иногда брадикардия, границы сердца смещены, тоны ослаблены, выявляется систолический шум. Отмечается мышечная гипотония и гипорефлексия.

Вследствие потери калия развивается парез кишечника, состояние ребенка катастрофически ухудшается, нарастают расстройства дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Атония кишечника и высокое стояние диафрагмы затрудняют экскурсию легких. Дыхание стонущее, кряхтящее, аритмичное, нарастает цианоз. Диарея прекращается, газы не

отходят, стула нет, рвота продолжается, присоединяется икота. Судороги при соледефицитном обезвоживании наступают вследствие отека мозга или набухания. Они носят тонический характер, без менингеальных симптомов. У ребенка отмечается олигурия.

При лабораторном исследовании гематокрит повышен (на 10—12%), выявляется гипонатриемия (менее 120 ммоль/л), гиперпротеинемия (до 80—82 г/л), гипохлоремия (ниже 72 ммоль/л), гипокалиемия (до 3,1 ммоль/л, в норме — 4,5—5 ммоль/л), уровни остаточного азота и мочевины повышены.

Выявляются признаки метаболического ацидоза из-за накопления молочной кислоты, ацетоновых тел и потери основных радикалов с жидким стулом. В моче обнаруживается белок, единичные эритроциты, ацетон, отмечается глюкозурия.

Если соледефицитное обезвоживание развивается быстро, а потеря воды более 10% от массы тела, то присоединяется ангишемический шок с признаками недостаточности кровообращения, тахикардией, снижением артериального давления (60 мм рт. ст.) и центрального венозного давления (< 0 водн. ст.). На этом фоне может развиваться ДВС-синдром и тромбгеморрагический синдром.

Изотоническая дегидратация встречается у половины больных кишечным токсикозом. При этом виде дегидратации соразмерны потери жидкости и электролитов. Это более легкий тип дегидратации, с умеренно выраженными явлениями эксикоза и токсикоза. Уровень натрия в плазме крови будет несколько снижен (до 134 ммоль/л).

Диагноз кишечного (энтерального) токсикоза основывается на клинических проявлениях, дисфункции пищеварительного канала, лабораторных признаках обезвоживания с оценкой характера (вида) дегидратации и степени декомпенсации.

Дифференциальный диагноз следует проводить с инвагинацией, пилоростенозом, врожденным адреногенитальным синдромом (сольтеряющая форма), гипервитаминозом D, энзимопатиями.

Прежде всего следует исключить заболевания, которые требуют неотложной хирургической помощи. Так, при инвагинации, как и при кишечном токсикозе, наблюдается рвота, интоксикация, повышение температуры тела, беспокойство. Но в отличие от кишечного токсикоза рвота при инвагинации может на некоторое время прекращаться, потом снова возобновляться, в далеко зашедших случаях — рвота калом. Боли в животе носят приступообразный характер, сопровождаются кровавым стулом. При пальцевом исследовании прямой кишки обнаруживается кровь. Кроме того, при пальпации можно обнаружить инвагинат. При рентгенологическом исследовании выше инвагината обнаруживается задержка контрастного вещества.

Пилоростеноз — заболевание детей первого месяца жизни, в основе которого лежит порок развития пилорического отдела желудка, характеризуется симптомами частичной непроходимости.

Существуют две теории развития этого заболевания: врожденного и приобретенного. Сторонники первой теории считают, что утолщение

мышечного слоя пилорического отдела, изменения в подслизистом и слизистом слоях, а также в нервном аппарате слизистой пилоруса носят врожденный характер. Сторонники второй теории патогенеза считают, что первичным является патологический рефлекс с пилоруса, который вызывает спазм. Спазм ведет к гипертрофии мышечного слоя и сужению привратника. В пользу теории приобретенного развития свидетельствует то, что появление первых признаков пилоростеноза наблюдается на 2—4-й неделе жизни, а не сразу после рождения.

Как и при кишечном токсикозе, у больных пилоростенозом наблюдается рвота. Вначале отмечаются срыгивания после кормления, потом появляется рвота, объем рвотных масс больше количества съеденной пищи, затем рвота «фонтаном», рвотные массы содержат большое количество застоявшейся в желудке пищи.

Клинически различают доатоническую фазу и атоническую. В доатонической фазе при осмотре можно обнаружить специфический симптом «песочных часов» (перистальтические и антиперистальтические движения желудка). В этой фазе отмечается незначительное уменьшение массы тела.

В атонической фазе рвота редкая, но обильная, типичный симптом — «рвота фонтаном», масса тела резко уменьшается, становится меньшей, чем была при рождении. Как и при кишечном токсикозе, частая обильная рвота ведет к потере соляной кислоты, солей хлора, к быстрому обезвоживанию и нарушению водно-электролитного обмена. Происходит уменьшение ОЦК, сгущение крови, уменьшается количество мочи (олигурия). Но, в отличие от кишечного токсикоза, стул не частый, иногда 1 раз в сутки, жидкий, скудный, со слизью (голодный стул).

В результате потерь соляной кислоты для ее образования из крови извлекается хлористый натрий, освободившийся ион натрия вступает в соединения с бикарбонатом, развивается гипохлоремия и алкалоз. При этом в крови снижается уровень хлора и увеличивается содержание натрия в эритроцитах.

При рентгенологическом исследовании наблюдается замедленное расправление желудка после введения бариевой взвеси, сегментирующая глубокая перистальтика, длительное (от 15 до 50 ч) закрытие пилоруса с переходом бария в петли тонкой кишки небольшими порциями, сужение пилоруса и нахождение части контраста в желудке спустя 24—72 часа.

Лечение пилоростеноза оперативное. В предоперационном периоде при наличии выраженного эксикоза и метаболического алкалоза проводят инфузионную терапию.

При врожденной дисфункции коры надпочечников (сольтеряющая форма адреногенитального синдрома), как и при кишечном токсикозе, наблюдается частая, неукротимая рвота «фонтаном», частый жидкий стул. Состояние ребенка быстро ухудшается, развивается эксикоз. Это заболевание проявляется у детей первых недель жизни. Но в отличие от кишечного токсикоза обнаруживаются признаки вирилизации (вторичные мужские половые признаки). Отмечается повышенная экскреция 17-кетостероидов с мочой, высокий уровень тестостерона в сыворотке

крови, гипонатриемия и гиперкалиемия. Лечение заключается в назначении кортикостероидов.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ КИШЕЧНОГО ТОКСИКОЗА. Лечение кишечного токсикоза зависит от степени дегидратации, ее вида и тяжести. Приступая к лечению кишечного токсикоза, прежде всего необходимо провести промывание желудка и кишечника и назначить водно-чайную диету в течение 12—24 часов.

Основу лечения составляет регидратационная терапия. При I степени дегидратации регидратация полностью проводится перорально, при II степени 2/3 объема рассчитанной жидкости вводят перорально (если нет упорной рвоты) и 1/3 — парентерально, а при III степени 1/3 часть рассчитанной жидкости вводится перорально и 2/3 — парентерально.

Для пероральной регидратации при водodefицитном виде обезвоживания используют 5%-й раствор глюкозы, воду с лимонным соком, настой шиповника, чай; при соледефицитном — регидрон, раствор Рингера, физиологический раствор натрия хлорида, оралит, глюкосолан; при изотоническом виде — сочетанные растворы (глюкозосолевые).

Метод пероральной регидратации проводится в два этапа. На первом этапе (в первые 6 ч после поступления больного) ликвидируется водно-солевой дефицит, возникший до начала лечения. При этом количество необходимой для введения жидкости определяют по формуле:

$$У(\text{мл/ч}) = М - П/6 - 10,$$

где М — масса тела;

П — острые потери жидкости, %;

10 — коэффициент пропорциональности.

На втором этапе проводится поддерживающая терапия, которая осуществляется весь последующий период лечения с учетом суточной потребности в жидкости, солях и продолжающихся потерь. При этом ориентировочное количество вводимой жидкости составляет 80—100 мл на 1 кг массы тела в сутки.

Пероральная регидратация является физиологичным методом введения жидкости в организм. Это простой, доступный метод, с помощью которого можно в домашних условиях уменьшить число инфузий. Кроме того, преимущество пероральной регидратации состоит в том, что при эксикозе I—II степени кислотно-основное состояние восстанавливается, уровень натрия и калия нормализуется быстрее, чем при внутривенной регидратации. Данный метод в 80—90% случаев обеспечивает эффективность и не дает осложнений (при внутривенной регидратации в 16% случаев наблюдаются осложнения), но при пероральной регидратации нормализация стула запаздывает на 2—3 дня.

Жидкость при пероральной регидратации вводится дробно, каждые 10—20 мин из пипетки или ложечки. Обычно она комнатной температуры. Нередко выбор жидкости определяет сам ребенок.

Парентеральная (инфузионная) регидратация проводится пофазно. Первая фаза — экстренная, длится 1 час с момента поступления ребенка.

Она предусматривает: а) борьбу с шоком; б) срочное восстановление ОЦК; в) восстановление адекватной функции почек.

В этой фазе используются коллоидно-осмотические препараты: 5% или 10%-й раствор альбумина; плазма крови; полиглюкин, желатиноль (с высокой молекулярной массой); реополиглюкин (со средней молекулярной массой). Эти растворы вводят из расчета 10—15 мл на 1 кг массы тела.

После введения белково-коллоидных растворов переходят на глюкозо-солевые растворы с добавлением инсулина (на 5 г сухой глюкозы — 1 ЕД инсулина).

Объем вводимой жидкости в период экстренной коррекции составляет 30 мл на 1 кг массы тела.

Вторая фаза инфузионной терапии — фаза восстановительной инфузии. Длится она от 2 до 8 ч после поступления ребенка в стационар. Следует отметить, что первые 8 ч лечения кишечного токсикоза соответствуют реанимационному периоду. В фазе восстановительной инфузии обеспечивается восполнение дефицита жидкости, натрия, калия, восстановление дефицита массы тела и выравнивание КОС. Для этого используют 10%-й раствор глюкозы, раствор Рингера, 7,5%-й раствор хлорида калия, гемодез, 4%-й раствор бикарбоната натрия.

Соотношение вводимой глюкозы к солевым растворам определяется видом дегидратации: при водodefицитном — 2:1 (или 3:1), при солedefицитном — 1:2 (или 1:3), при изотоническом — 1:1.

Объем вводимой жидкости в течение суток определяется по расчету Дениса и зависит от степени дегидратации. Для детей 1-го года жизни при I степени дегидратации необходимо 130—170 мл, при II степени — 170—200 мл, при III степени 200—220 мл на 1 кг массы тела.

Другой метод определения суточного объема жидкости основан на вычислении показателей гематокрита.

Вначале определяется объем (л) дефицита жидкости у больного по формуле:

$$V (\text{л}) = (Ht_6 - HtH/HtH) \cdot m \cdot K,$$

где Ht_6 — гематокрит у больного;

HtH — гематокрит в норме;

m — масса тела;

K — коэффициент, характеризующий количество внеклеточной жидкости.

Гематокрит у детей в возрасте до 1 года составляет 0,35, K — коэффициент, характеризующий количество внеклеточной жидкости: у новорожденных — 0,5; у детей грудного возраста — 0,4; от 1 года до 5 лет — 0,3.

Вычисленный объем дефицита жидкости следует прибавить к физиологической суточной потребности в жидкости, которая у новорожденных составляет 150 мл, у детей грудного возраста — 140—120 мл, у детей в возрасте от 1 года до 5 лет — 120—100 мл на 1 кг массы тела.

Суточный объем жидкости можно определить также по формуле Ю.Е. Вельтищева:

$$V \text{ жидкости (л)} = \text{дефицит (\%)} + \text{суточная потребность} + \\ + \text{продолжающиеся патологические потери.}$$

Расчет дефицита калия (ДК) проводится по формуле:

$$\text{ДК (ммоль/л)} = K_n - K_b \cdot m \cdot K,$$

где K — коэффициент внеклеточной жидкости;

K_n — уровень калия в норме (3,5—5,5 ммоль/л; в среднем — 5 ммоль/л)

K_b — уровень калия у больного.

Вычисленный дефицит калия следует прибавить к суточной физиологической потребности, которая составляет 2 ммоль на 1 кг массы тела. При введении растворов следует придерживаться определенной последовательности. В частности, при изотоническом и соледефицитном обезвоживании следует вначале ввести солевые растворы (раствор Рингера и др.), так как введение 5% или 10%-го раствора глюкозы может усугубить снижение внеклеточного осмотического давления, что может вызвать отек мозга. При воддефицитном обезвоживании вначале вводят растворы глюкозы, а затем низкомолекулярные растворы.

Дефицит калия выравнивают после восстановления диуреза путем введения 7,5%-го раствора хлорида калия. В 1 мл этого раствора содержится 1 ммоль/л калия. В 4 мл панангина также содержится 1 ммоль/л калия.

Раствор хлорида калия добавляют к глюкозо-солевым растворам. Концентрация хлорида кальция не должна превышать 1% (на 100 мл глюкозы можно добавить не более 15 мл 7,5%-го раствора хлорида калия). Первоначально следует ввести 1/3 или 1/2 рассчитанного количества хлорида калия, а через 6—8 ч (под контролем клинических и лабораторных показателей) вводят остальную часть.

Адекватная инфузионная терапия приводит к самостоятельной нормализации КОС. При необходимости коррекцию КОС проводят 4%-м раствором бикарбоната натрия. Количество его определяют по формуле Смита:

$$\begin{aligned} & \text{количество NaHCO}_3 \text{ 4\%-го раствора} = \\ & = \text{ВЕ (дефицит оснований)} \cdot 1/2 \text{ или } 1/3 \text{ массы тела.} \end{aligned}$$

Если нет данных о дефиците оснований, тогда можно вводить 4%-й раствор бикарбоната натрия из расчета 2—4 мл на 1 кг массы тела в сутки. Вначале вводят 1/3 или 1/2 часть рассчитанного количества бикарбоната натрия, и если состояние ребенка улучшается, то последующие порции бикарбоната натрия не вводят.

Третий этап инфузионной терапии — поддерживающая инфузия, или фаза раннего выздоровления. Длится эта фаза от 9 до 24 ч с момента поступления ребенка в стационар.

В этой фазе вводят гемодез из расчета 10 мл на 1 кг массы тела и раствор Рингера. Иногда (при тяжелом эксикозе с токсикозом) инфузионная терапия продолжается до 48 час. Используют 10%-й раствор глюкозы с инсулином, альбумин, гемодез, раствор хлорида калия. Но из суточного объема необходимо вычесть объем питья и пищи.

Для стимулирования диуреза вводят эуфиллин, а при отсутствии эффекта — лазикс (1—3 мг на 1 кг массы тела в сутки) или маннитол (0,5—1,0 г сухого вещества на 1 кг массы тела).

Скорость введения жидкости составляет: в первый час — 20—30 капель в минуту, а затем 8—10 капель в минуту.

При неэффективности инфузионной терапии с целью детоксикации используют плазмафорез, гемосорбцию или УФО крови.

При проведении инфузионной терапии внутривенно вводят:

1) сердечные гликозиды — строфантин (0,05%-й раствор по 0,03 мл на 1 кг), коргликон;

2) антигистаминные препараты;

3) витамин С (по 200 мг);

4) кокарбоксилазу (по 50—100 мг в сутки);

5) глюкокортикоиды — преднизолон (по 1—1,5 мг на 1 кг в сутки), гидрокортизон.

При значительных нарушениях гемодинамики показано введение гепарина (по 100—150 ед. на 1 кг массы тела /разовая доза/) под контролем коагулограммы.

Коррекцию кальция проводят 10%-м раствором хлорида кальция из расчета 0,2 мл на 1 кг или глюконатом кальция. Глюконат кальция способствует переходу внеклеточного калия в клетку.

Инфузионная терапия проводится под контролем клинических и биохимических показателей: масса, диурез, артериальное давление, относительная плотность мочи, гематокрит, содержание электролитов, уровень белка, сахара, мочевины и показателей КОС.

Важным компонентом комплексного лечения кишечного токсикоза является этиотропная терапия. Первоначально назначают антибиотики широкого спектра действия, например, ампициллин, полимиксин, гентамицин (4—8 мг на 1 кг), канамицин (50 мг на 1 кг), цефалоспорины. При нетяжелом течении используют пероральное назначение полимиксина, фуразолидона, бактрима (30 мг на 1 кг 2 раза в сутки), бисептола (по 120 мг), мексазы, мексафорина (содержат энтеросетол — оксихиноминол).

После получения антибиотикограммы назначают антибиотик направленного действия.

Кроме того, назначают лейкоцитарный интерферон, вводят ректально через катетер по 1000 МЕ на 1 кг в сутки течение 3 дней (ингибирует размножение микробов).

Показано применение препаратов биологического действия: бифидум или лактобактерин, бификол, бактисубтил, йогурт в таблетках и др.

Постсиндромная терапия направлена на борьбу с гипертермией (антипиретики, сосудорасширяющие препараты, физические методы охлаждения), судорожным синдромом (седуксен, ГОМК, дроперидол, сернокислая магнезия и др.).

Для лечения фазы гиперкоагуляции ДВС-синдрома показано применение трентала, гепарина, а во II фазе вводится нативная плазма, трентал. При появлении патологического фибринолиза показан контрикал (по 1000 ед. на 1 кг массы тела в сутки).

Симптоматическое лечение включает применение методов, направленных против метеоризма и пареза кишечника (постоянный зонд в желудке, промывание физиологическим раствором хлорида натрия, раствором Рингера, содой, компрессы: электрофорез с прополисом, 0,05%-м раствором прозерина и 0,5%-м раствором новокаина, парафин на живот, клизма Огнева).

Весьма важным элементом лечения является также диетотерапия. Обычно начинают кормить ребенка женским сцеженным молоком 10 раз в сутки (по 10 мл каждые 2 часа). Каждый день на кормление количество пищи увеличивается на 10—15 мл, при достижении 50 мл на 1 кормление ребенка переводят на 8-разовое кормление через 2,5 часа, по достижении 90 мл на кормление — переводят на 7-разовое кормление через 3 часа, а при достижении 150 мл — на 6-разовое кормление через 3,5 часа. Когда ребенок начинает получать 5 кормлений по 180—200 мл через 4 часа, то одновременно вводят прикорм, если его получал ребенок до заболевания, а также коррективные добавки. Недостаток пищи восполняется жидкостью — питье с инфузионной терапией. Когда ребенок начинает есть, с 4—5-го дня используется ферментотерапия (соляная кислота с пепсином, креон, ликреаз, панкреатин и др.). После выведения ребенка из состояния токсикоза диета еще длительное время должна быть щадящей.

ХРОНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПИТАНИЯ

Хронические расстройства питания (дистрофии) характеризуются нарушениями усвоения питательных веществ тканями организма, что сопровождается нарушением правильного гармоничного развития ребенка. Эти заболевания развиваются преимущественно у детей раннего возраста.

В 1981 году Г.А.Зайцева и Л.А.Строганова предложили классификацию хронических расстройств питания, в которой предусмотрено уточнение типа дистрофии (по соотношению массы и длины тела), степени тяжести, периода заболевания, его происхождения и причин (табл. 6).

Согласно этой классификации различают три основных типа дистрофии: гипотрофию, гипостатуру и паратрофию. При гипотрофии наблюдается отставание массы от роста, при паратрофии может быть преобладание массы тела над ростом или равномерно избыточная масса и рост, а для гипостатуры характерно равномерное отставание массы и роста.

ГИПОТРОФИЯ — это хроническое расстройство питания и пищеварения, сопровождающееся нарушением обменных и трофических функ-

**Классификация хронических расстройств
питания у детей**
(ГА. Зайцева, Л.А. Строганова, 1981)

Тип дистрофии	Степень тяжести	прпппл	Происхождение	Причины	
				экзогенные	эндогенные
Гипотрофия	I	Начальный	Пренатальное	Алиментарная (белково-энергетическая недостаточность)	Диатезы, пороки развития, хромосомные болезни
Гипостатура	II	Прогрессирования	Постнатальное	Инфекционная	Первичные (наследственные) энзимопатии
Паратрофия	III	Стабилизации Реконвалесценции	Пренатальное Постнатальное	Токсическая На почве неблагоприятных условий быта, режима, воспитания	а) первичные нарушения расщепления и всасывания; б) наследственная патология обмена веществ. Иммунодефицитные, нейроэндокринные состояния, заболевания и др.

ций организма и характеризующееся снижением толерантности к пище и иммунобиологической реактивности, задержкой физического и психомоторного развития.

Различают врожденную (внутриутробную) и приобретенную гипотрофии.

ВРОЖДЕННАЯ (ВНУТРИУТРОБНАЯ) ГИПОТРОФИЯ - это хроническое расстройство питания плода, которое сопровождается отставанием физического развития, ЦНС, метаболическими нарушениями, понижением иммунологической реактивности.

ЭТИОЛОГИЯ. В этиологии внутриутробной гипотрофии имеют значение геномные и хромосомные мутации, патология беременности (ги-

поксия плода), конституциональные особенности матери (рост менее 150 см, масса менее 45 кг), а также вредные привычки (курение, алкоголизм и др.), профвредности и неполноценное питание матери. Вероятность возникновения внутриутробной гипотрофии значительно выше у молодых матерей (до 19 лет), а также если мать старше 36 лет, поскольку у них чаще имеет место недостаточность плацентарного кровообращения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. У новорожденных с внутриутробной гипотрофией наблюдается истончение подкожной жировой клетчатки, увеличение кожных складок на шее, конечностях, вокруг суставов и уменьшение их толщины. Для таких новорожденных характерна общая гиподинамия, снижение тонуса мышц, периоральный цианоз, одышка, сердцебиение, а также наличие четко отграниченных костных образований.

Диагностическими критериями внутриутробной гипотрофии являются понижение упитанности плода, дефицит массы тела по отношению к росту, увеличение параметров головы более чем на 4 см относительно грудной клетки. Основной диагностический критерий — снижение массо-ростового индекса, который у новорожденных в норме равен 60. На основании величины массо-ростового индекса различают три степени врожденных (внутриутробных) гипотрофии: при I степени массо-ростовой индекс равен 59—55, при II степени — 55—50 и при III степени — менее 50.

ПРИБОРЕТЕННАЯ ГИПОТРОФИЯ — это хроническое расстройство питания, характеризующееся прекращением или замедлением нарастания массы тела, прогрессирующим исчезновением подкожной жировой основы, нарушением пропорций тела, функции пищеварения, обмена веществ, снижением специфических и неспецифических факторов защиты организма, предрасположенностью к развитию других заболеваний и задержкой нервно-психического развития.

ЭТИОЛОГИЯ. Этиологической причиной развития приобретенной гипотрофии может быть прежде всего группа алиментарных факторов (количественный дефицит или качественная несбалансированность суточного рациона, нарушения в организации режима кормления). Возникновение заболевания может быть связано с острыми и хроническими инфекциями (ОРВИ, кишечные инфекции, пневмонии, сепсис и др.), недостаточным уходом за ребенком (отсутствие систематических прогулок, купания, массажа, гимнастики), нарушением режима и неправильным воспитанием ребенка.

Весьма важная группа этиологических факторов обусловлена наследственной патологией и врожденными аномалиями развития. В частности, к этому приводят заболевания, которые сопровождаются нарушениями кишечного всасывания, аномалии развития («волчья пасть», «заячья губа» и др.), диатезы, нейроэндокринные расстройства.

Предрасполагающими факторами могут служить разнообразные анатомо-физиологические особенности органов и систем у детей раннего

возраста, такие, как напряженный обмен веществ (в 4 раза больше, чем у взрослых), низкая активность ферментов, высокие темпы роста детей первого года жизни, несовершенство регуляторных систем (ЦНС, эндокринной системы, ЖКТ, печени, почек).

ПАТОГЕНЕЗ. Под воздействием тех или иных этиологических факторов, например, длительное нарушение правильного чередования пищи, недостаточное количество одного из ингредиентов приводит к понижению возбудимости коры головного мозга, что вызывает понижение, а затем и исчезновение условных и безусловных рефлексов; изменяется функция ЖКТ (отмечается снижение кислотности желудочного сока, уменьшается выделение пепсина, химозина, липазы и других ферментов). Это приводит к нарушению всасывания пищевых веществ в кишечнике, понижению толерантности к пище, замедлению эвакуаторной функции желудка и кишечника.

Неправильная организация окружающей ребенка среды (отсутствие систематических прогулок, ежедневных купаний) накладывает на него отпечаток заброшенности, что вызывает беспокойство ребенка, которое переходит в крик, создается застойный очаг возбуждения в коре головного мозга, что в силу индукции подавляет пищевой центр.

Длительное воздействие этиологического фактора вызывает дисфункцию подкорковых образований, снижается активность гипоталамической области, в том числе центра, регулирующего аппетит, развивается анорексия. Кроме того, страдает функция вегетативного отдела нервной системы.

Дальнейшее воздействие этиологических факторов влечет за собой угнетение и истощение всей системы ферментов крови и внутренних органов, в силу чего страдает интермедиарный обмен, еще в большей степени снижается возбудимость коры головного мозга, что значительно усугубляет процессы пищеварения и всасывания из кишечника питательных веществ, витаминов, нарушаются процессы усвоения их тканями; извращается деятельность витаминов и гормонов, наступает расстройство всех видов обмена веществ.

Таким образом, наряду с внешним голоданием развивается и внутреннее голодание за счет недостаточного усвоения питательных веществ тканями организма. Образование энергии не покрывает ее расходования, поэтому для поддержания внутренних жизненных процессов, для сохранения массы тела организма используются собственные запасы белков, жиров и углеводов. Первое время используются жир и гликоген депо (подкожная жировая клетчатка, мышцы, печень и другие внутренние органы). После израсходования запасов начинается распад паренхиматозных органов. При этом страдает антитоксическая, дезаминирующая, гликоген- и протромбинообразующая функция печени, наблюдаются дистрофические изменения сердца, глубокие функциональные нарушения ЦНС.

Наряду с нарушением функций органов и систем появляются расстройства органического характера. Состояние корковой гипорефлек-

сии обуславливает задержку речи, гипокинезии, понижение вегетативной и иммунной реактивности.

При распаде клеток больной гипотрофией теряет много щелочных валентностей (основания), что способствует формированию ацидоза.

Нарушается местный тканевой барьер, поэтому токсические продукты тканевого распада не обезвреживаются клеточными элементами мезенхимы и процесс принимает генерализованный характер. Это еще в большей степени усугубляет нарушение обмена веществ, функциональные изменения органов и систем, страдают железы внутренней секреции, развивается плюригландулярная недостаточность, что, в свою очередь, ведет к еще более тяжелым функциональным расстройствам, создается порочный круг.

В патогенезе гипотрофии можно выделить следующие патофизиологические фазы.

Первая фаза — это фаза голодного возбуждения. В этой фазе энергетические потребности организма обеспечиваются расходом резервных углеводов. Уровень сахара понижается, ослабевают процессы дез- и переаминирования аминокислот в печени. Экскреция азота уменьшается.

Вторая фаза — это фаза переключения на распад энергии жира. Основной обмен снижается. Экскреция азота еще больше уменьшается. Синтез жизненно важных белков еще сохраняется за счет распада других белков организма. Расход белка носит перераспределительный характер.

Третья фаза — распад эндогенного белка для энергетических целей. В этой фазе происходят структурные изменения митохондрий, нарушаются их регуляторные механизмы.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В основу классификации приобретенных гипотрофии положен дефицит массы тела. Данная классификация была утверждена в 1923 году на II съезде педиатров. При I степени гипотрофии дефицит массы тела составляет 11—20%, при II степени — 21—30%, при III степени — 31% и более.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Для больных гипотрофией характерно сочетание синдромов трофических нарушений, пониженной пищевой толерантности, снижения иммунобиологической реактивности и симптомов, свидетельствующих об изменении функционального состояния ЦНС.

1. Синдром трофических нарушений: дефицит массы тела, в меньшей степени — длины тела, нарушение пропорциональности телосложения (индексы Чулицкой, Эрисмана снижены); трофические изменения кожи (нарушение эластичности, признаки полигиповитаминоза); последовательное истончение подкожно-жирового слоя (на животе, туловище, конечностях, лице); истончение мышц; снижение тургора тканей.

2. Симптомы изменения функционального состояния ЦНС: нарушение эмоционального тонуса и нервно-рефлекторной возбудимости, мышечная гипо- и дистония, гипорефлексия, темповое отставание психомоторного развития, нарушение сна и терморегуляции.

3. Синдром пониженной пищевой толерантности: снижение аппетита вплоть до анорексии, уплощение и неправильный тип весовой кривой, развитие диспепсических расстройств (срыгивание, рвота, неустойчивый стул), снижение секреторных и ферментативных функций желудочно-кишечного тракта.

4. Синдром снижения иммунобиологической реактивности: склонность к частым инфекционно-воспалительным заболеваниям, стертому и атипичному их течению, развитие токсико-септических состояний, дисбиозов; вторичные иммунодефицитные состояния, снижение показателей неспецифической резистентности.

В анализах крови больных гипотрофией выявляется анемия, а при гипотрофии III степени СОЭ замедлена. При биохимическом исследовании выявляется гипо- и диспротеинемия, гипогликемия, извращенный тип сахарной кривой, гипохолестеринемия, дислипидемия. В копрограмме обнаруживаются признаки недостаточности желудочного, тонко- и толстокишечного переваривания и всасывания. Исследование иммунного статуса позволяет выявить парциальный иммунодефицит, дисиммуноглобулинемию, снижение показателей неспецифической резистентности (лизоцима, фагоцитарной активности нейтрофилов и др.).

Выраженность клинических и лабораторных признаков зависит от тяжести гипотрофии (табл. 7).

Диагноз гипотрофии ставят на основании специфических клинических признаков.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Проводят с синдромом мальабсорбции, наследственными или врожденными энзимопатиями (галактоземия, непереносимость фруктозы, целиакия, муковисцидоз, болезнь Ниманна—Пика и др.) и эндокринными заболеваниями.

При этих заболеваниях, как и при гипотрофии, наблюдается ряд общих симптомов. Так, при галактоземии также имеет место уменьшение массы тела, арефлексия, отставание в психомоторном развитии. Однако в основе этого заболевания лежит дефект синтеза галактозо-фосфат-уридин-трансферазы. Недостаток этого фермента вызывает нарушение расщепления галактозы молока. Поэтому заболевание развивается после употребления ребенком молока. Кроме вышеуказанных симптомов, появляется рвота, желтуха, гепатомегалия, асцит, диспепсия. При лабораторном обследовании у больных галактоземией выявляется повышенный уровень прямого билирубина, гипергалактоземия, гипокалиемия, галактозурия и протеинурия.

При непереносимости фруктозы заболевание обусловлено недостаточностью 1-фосфат-альдозазы в печени и почках. Обычно заболевание развивается после введения в рацион соков, сахара. При этом, как и при гипотрофии, наблюдается задержка роста, снижение массы тела, отставание в психомоторном развитии. Кроме того, у ребенка отмечаются упорная рвота и анорексия, гепатомегалия, обморочные состояния.

При целиакии, как и при гипотрофии, наблюдаются снижение массы тела, снижение аппетита, адинамия, анемия. Кроме того, у детей с

Клинические особенности разных форм гипотрофии у детей

Клинические признаки	Степень гипотрофии		
	I	II	III
Дефицит массы	11—20%	21—30%	31 % и более
Общее состояние	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое
Истончение подкожно-жировой клетчатки	Умеренное (на животе)	Отчетливое (на животе, туловище, конечностях)	Значительное (полное исчезновение)
Тургор тканей	Умеренно снижен	Отчетливо снижен	Резко снижен
Трофические изменения кожи	Умеренно бледная, эластичность снижена	Бледная, сухая, эластичность резко снижена	Эластичность отсутствует, трещины, изъязвления
Отставание в росте	Отсутствует	На 1—3 см	На 3—5 см
Психомоторное развитие	Соответствует возрасту	Замедленное развитие	Значительное отставание
Толерантность к пище	Не нарушена	Снижена	Резко снижена
Иммунологическая реактивность	Нормальная	Снижена	Резко снижена

целиакией имеется ряд специфических симптомов, таких как частый, пенистый, зловонный, ахоличный, с жирным блеском стул, живот резко вздутый (вид «паука»), безбелковые отеки на ногах. Дети с целиакией обычно очень капризные, упрямые. Заболевания обусловлено непереносимостью белков злаков (пшеницы, овса, ржи), которые содержат глютен, в составе которого имеется токсическое вещество глиадин, а у таких больных отсутствует в кишечнике глиадиаминопептидаза, которая расщепляет глиадин. Поэтому заболевание начинается после введения прикорма.

При муковисцидозе также наблюдается снижение аппетита, бледно-землистая окраска кожи, снижение массы тела, но в отличие от гипотрофии у таких детей наблюдается скопление газов в кишечнике, рвота, замазкообразный (жирный) стул, снижение активности ферментов (трипсина, диастазы), повышенная концентрация хлоридов в поте, волосах, ногтях. В основе муковисцидоза лежит нарушение структуры мукополисахаридов, которые входят в состав слизи, выделяемой экзокринными железами. Слизь становится очень густой, вязкой. Это приводит к закупорке протоков, образованию кист в мелких бронхах, в поджелудочной железе, слизистой оболочке кишечника, почках и других органах.

При пилороспазме может наблюдаться незначительное снижение массы тела, но кардинальным признаком заболевания является рвота,

которая наблюдается с первых дней жизни сразу после прикладывания к груди или через 15—30 мин после кормления. При пилороспазме объем удаленного молока при рвоте и срыгиванием меньше объема высосанного молока. Кроме того, при пилороспазме снижается диурез, но количество мочеиспусканий остается нормальным. Стул ежедневно, иногда может иметь место запор, но выраженного голодного стула при пилороспазме не бывает. В основе пилороспазма лежит нарушение регулирующих функций ЦНС и ее вегетативного отдела, что вызывает спазм пилорического отдела желудка.

ЛЕЧЕНИЕ. Детей с гипотрофией I степени можно лечить в домашних условиях, а с II—III степенью — в стационаре. Прежде всего при лечении гипотрофии необходимо уточнить и устранить возможные причины, которые могли обусловить ее развитие.

Необходима правильная организация ухода за ребенком (прогулки при температуре воздуха не ниже 5° С в течение не менее 3 ч, купание — теплые ванны (38° С), температура в помещении 24—25° С, массаж и гимнастика, положительные эмоции).

Основу лечения гипотрофии составляет диетотерапия, которая проводится в три этапа: 1) установление толерантности к пище; 2) этап возрастающих пищевых нагрузок; 3) полное выведение ребенка из гипотрофии.

На первом этапе диетотерапии проводят разгрузку и минимальное кормление с целью установления толерантности к пище. На этом этапе расчет основных ингредиентов пищи проводят следующим образом. При I степени гипотрофии белки и углеводы рассчитывают на должную массу тела, а жиры — на приблизительно должную массу (фактическая масса + 20% от нее). При II степени белки и углеводы рассчитывают на приблизительно должную массу, а жиры — на фактическую, тогда как при III степени все ингредиенты рассчитывают только на фактическую массу.

Недостающее количество пищи до должного объема восполняют жидкостью (5%-й раствор глюкозы, физиологический раствор, регидрон, кипяченая вода, чай). Но детям с гипотрофией II и III степени на этапе установления толерантности назначают парентеральное введение жидкости (5—10%-й раствор глюкозы, 5—10%-й альбумин), а также парентеральное питание с использованием аминокислотных смесей (альвезин, полиамин, амикин, аминон), которые содержат по 18 аминокислот, вместе с жировой эмульсией (интралипид, липофундин). Кроме того, рекомендуется проводить внутривенно капельную инсулино-глюкозотерапию (на 5 г глюкозы 1 ЕД инсулина), которая улучшает усвоение глюкозы, увеличивает отложение калия и гликогена в тканях, повышает аппетит и нормализует функциональную активность головного мозга.

На втором этапе диетотерапии осуществляют постепенный переход к усиленному кормлению для восстановления резервных возможностей организма. При этом расчет основных ингредиентов в период возрастающих пищевых нагрузок проводят таким образом: при I степени гипотрофии белки, жиры, углеводы рассчитывают на должную массу

су; при II степени — белки и углеводы на должествующую, а жиры в начале периода — на приблизительно должествующую массу, а затем на должествующую; при III степени — белки, жиры и углеводы на приблизительно должествующую массу, а затем, в периоде выздоровления, — на должествующую.

На втором этапе лечения постепенно (как в первый раз) вводят коррективные добавки и прикорм, если их получал ребенок до заболевания. Ежедневно контролируются белки, жиры, углеводы, при их недостаточности проводят коррекцию.

В таблице 8 представлены общие принципы диетотерапии, которую используют у детей с гипотрофией.

Адекватность диетотерапии контролируется кривой нарастания массы тела, данными копрограммы и сахарной кривой.

Ферментотерапия назначается с учетом данных копрограммы. Используют соляную кислоту с пепсином (100,0 мл 1%-го раствора соляной кислоты + 2,0 мл пепсина) за 20 мин до еды по 1 чайной ложке, пепсидил (по 1 чайной ложке 3 раза в день во время еды), натуральный желудочный сок, панкреатин (по 0,15 г 3 раза в сутки сразу после еды). При анорексии используют комплексные ферментные препараты, такие как абомин

Таблица 8

Общие принципы диетотерапии при гипотрофии

№	Степень гипотрофии	I	II	III
1	Длительность выяснения периода толерантности к пище	1—3 дня	6—7 дней	10—14 дней
2	Вид пищи	Женское молоко или адаптированные молочно-кислые смеси (при отсутствии женского молока)		
3	Суточный объем пищи	Полный	2/3 или 1/2 от должного объема	1/2 или 1/3 от должного объема
4	Число кормлений	6—7 через 3—3,5 часа	8 через 2,5 часа	10 через 2 часа
5	Допустимые суточные прибавки пищи	Полный объем без коррективных добавок и прикорма	100—150 мл ежедневно	100—150 мл каждые 2 дня
6	Критерии изменения количества кормлений	Не изменяется	При достижении 2/3 объема дают 7 кормлений через 3 часа	При достижении 1/2 объема кормят через 2,5 часа 8 раз, а при достижении 2/3 объема — 7 кормлений через 3 часа

(по 1/4 или 1/2 таблетки 3—4 раза в сутки в течение 1 месяца), панзинорм (по 1/4 — 1/2 таблетки во время еды 3 раза в сутки в течение 10—14 дней), фестал (по 1/4 таблетки 3—4 раза в сутки во время еды).

В комплексном лечении детей с гипотрофией используют витаминотерапию, в частности, витамины группы В, С, РР в оптимальных лечебных дозах, а также витамины А и Е (аевит).

С целью предотвращения дисбактериоза назначают биологически активные препараты: бифидумбактерин, бификол, колибактерин (от 2 до 5 доз 3—4 раза в сутки), лактобактерин (с 5—10 мл в сутки новорожденным, до 50—100 мл детям второго полугодия жизни в 3—4 приема), бактисубтил (по 1 капсуле 3 раза в сутки), йогурт в таблетках. Для профилактики кандидозного дисбактериоза используют нистатин или леворин.

Анаболические гормоны показаны в период репарации и только при упорной гипотрофии. Назначают неробол (по 0,1 мг на 1 кг массы в сутки 20—30 дней), ретаболил (по 1 мг на 1 кг массы тела 1 раз в месяц) и метандростенодиол (по 0,1 мг на 1 кг 1 раз в сутки через час после еды). Эти препараты стимулируют обменные процессы, улучшают синтез белка. Аналогичным действием обладает кобаламид. Это естественная коферментная форма витамина В₁₂, которая обладает анаболическим действием (по 0,0002 на прием 3—4 раза в сутки).

При восстановлении общей реактивности ребенка назначают препараты, улучшающие обменные процессы и повышающие тонус ЦНС. С этой целью применяют апилак (по 0,005—0,01 г в свечах 2 раза в сутки в течение 15 дней), дибазол (по 0,001 г 2—3 раза в сутки), пентоксил (по 0,15 г 3 раза в сутки), метацил (по 0,05 г 3 раза в сутки во время еды), женьшень и пантокрин. Обычно эти препараты чередуют.

ПРОГНОЗ благоприятный при гипотрофии I и II степени, но при III степени, несмотря на проводимое лечение, смертность составляет 20—50%.

ПРОФИЛАКТИКА гипотрофии предусматривает комплекс мероприятий, направленных на обеспечение антенатальной охраны плода, естественного вскармливания, профилактики гипогалактии, организацию правильного ухода за ребенком, профилактику других заболеваний.

ПАРАТРОФИЯ — это хроническое расстройство питания, сопровождающееся нарушением обменных функций организма и характеризующееся избыточной или нормальной массой тела и повышенной гидрорабильностью тканей.

ЭТИОЛОГИЯ. Среди этиологических факторов, приводящих к паратрофии, наиболее важное значение имеют злоупотребление высококалорийными продуктами, высокобелковое питание, перекорм и одностороннее вскармливание, употребление пищи повышенной калорийности во второй половине дня, а также эндокринные и нейроэндокринные расстройства. Предрасполагающими к паратрофии факторами являются особенности конституции ребенка, его малоподвижность и отягощенная по ожирению и обменным заболеваниям наследственность.

ПАТОГЕНЕЗ. Различают две клинко-биохимические формы паратрофии: липоматозную и липоматозно-пастозную.

В основе липоматозной формы лежит алиментарный перекорм в сочетании с наследственной липосинтетической направленностью метаболизма, ускоренным всасыванием в кишечнике и повышенным усвоением жиров.

В основе липоматозно-пастозной формы лежат, по-видимому, особенности эндокринно-обменных процессов, поскольку эта форма наблюдается у детей с лимфатико-гипопластической аномалией конституции. У 95% этих детей имеются изменения морфофункционального характера гипоталамо-гипофизарной системы и нарушение функции периферических желез внутренней секреции (склероз сосудов в гипоталамусе, повышение ликворного давления в III желудочке мозга, снижение числа АКТГ-продуцирующих клеток, увеличение числа клеток, продуцирующих соматотропин и тиреотропин). У этих детей отмечено нарушение водно-электролитного обмена. Поэтому возможно, что в основе патогенеза лежит нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

При избыточном поступлении жира снижается усвояемость белка, развивается ацидоз, увеличивается количество аммиака, кетоновых тел и фосфатидов в моче, повышается выделение кальция и магния, солей жирных кислот, понижается как усвоение, так и содержание кальция и фосфора в костях.

При углеводном перекорме страдает не только углеводный, но и белковый и жировой обмены. Нарушаются функции внутренних органов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. У больных с липоматозной формой паратрофии наблюдается избыточное отложение жира в подкожно-жировой клетчатке. Тургор тканей и цвет кожи долго сохраняются, а затем тургор снижается, кожа становится бледной.

Липоматозно-пастозная форма паратрофии наиболее часто наблюдается у детей со своеобразным типом внешности (округлое лицо, широкие плечи, широко расставленные глаза), с наличием множественных стигм дизэмбриогенеза. Отмечается пастозность, снижен тургор, выражена бледность кожи и мышечная гипотония. Дети с этой формой паратрофии имеют неустойчивый эмоциональный тонус, беспокойный сон.

Клинические признаки, которые имеют дифференциально-диагностическое значение, представлены в таблице 9.

Диагноз заболевания устанавливают на основе клиники. При лабораторном исследовании выявляется анемия, диспротеинемия (уменьшение глобулинов и относительное увеличение альбуминов), гиперлипидемия, гиперхолестеринемия.

Дифференциальный диагноз проводят с лимфатическим диатезом и эндокринными заболеваниями.

ЛЕЧЕНИЕ. При паратрофии комплекс лечебно-организационных мероприятий должен быть направлен на уточнение и устранение возможной причины заболевания, организацию рационального диетиче-

Основные клинические признаки липоматозной и липоматозно-пастозной формы паратрофии

Основные клинические симптомы	Липоматозная форма паратрофии	Липоматозно-пастозная форма паратрофии
Избыток массы тела	Чаще I—II степени	Нередко II—III степени
Окраска кожи и слизистых оболочек	Нормальная	Бледные, нередко проявления аллергодерматозов, типична их стойкость
Признаки полигиповитаминозов	Как правило, отсутствуют	У большинства детей легко развивается рахит
Гидрофильность тканей	Умеренная, определяется только при помощи проб	Пастозность тканей
Тургор тканей	Удовлетворительный	Сниженный
Аппетит	Хороший или повышенный	Избирательно повышен или понижен
Поведение ребенка, эмоциональный тонус	Спокойное, уравновешенное, сон не нарушен	Капризный, вялый, часты отрицательные эмоции, сон нарушен
Симптомы дизэнцефальных расстройств	Отсутствуют	На 2-м году жизни нередко вегетососудистая дисфункция, жажда, субфебрилитет, склонность к желудочно-кишечным заболеваниям, сопровождающимся быстрой потерей жидкости
Течение сопутствующих заболеваний	Без особенностей	Частое рецидивирование, затяжное, ОРВИ с обструктивным синдромом
Анализ крови	Без отклонений	Нередко анемия
Биохимическое исследование крови	Умеренная гиперлипидемия, гиперхолестеринемия	Высокие показатели общих липидов и холестерина

ского режима, не вызывающего замедления роста ребенка, организацию двигательного режима и своевременное выявление и лечение сопутствующей патологии.

Диетотерапия является основным методом лечения паратрофии, она должна строиться на следующих основных принципах:

— ограничение питания, с помощью которого можно добиться замедления нарастания массы тела без ее потерь;

— обеспечение детей на искусственном вскармливании дополнительным количеством жидкости для выведения солей;

— прием ребенком калорийной пищи в первой половине суток;

— устранение ночных кормлений при избыточном питании вследствие перекорма женским молоком, упорядочение режима кормлений, уменьшение на несколько минут продолжительности каждого кормления;

— введение минимально-оптимального количества белка: 2—2,5 г на 1 кг массы при естественном и 3 г на 1 кг при искусственном вскармливании (белок лучше вводить с обезжиренным творогом, кефиром, тощими сортами мяса, обезжиренным энпитом);

— проведение коррекции жира растительными жирами (количество жира должно составлять в 1-й четверти первого года жизни 7 г на 1 кг, во 2-й — 6,5 г, в 3-й — 6 г, в 4-й — 5 г на 1 кг массы тела);

— введение углеводов преимущественно с овощными и фруктовыми блюдами при значительном ограничении сахара и исключении мучных продуктов (количество углеводов на 1 кг массы тела — 12 г).

Проведение этапного диетического лечения включает:

I этап (разгрузки) предусматривает отмену высококалорийных продуктов и всех видов прикорма. Общий объем пищи соответствует возрастным нормам. Лучшим продуктом является женское молоко, при его отсутствии — кисло-молочные смеси. Длительность этапа — 7—10 дней.

II этап (переходный) длится 3—4 недели. Ребенку первых 4 месяцев жизни вводят корригирующие добавки, а старше 4 месяцев — также вводят соответствующие возрасту прикормы, начиная с овощного пюре.

III этап (минимально-оптимальной диеты) — ребенок получает все корригирующие добавки и виды прикорма, соответствующие возрасту. Расчет необходимого количества белка проводится на фактическую массу, жиров и углеводов, калорий — на должествующую (соответствует минимально-оптимальным потребностям ребенка).

Лечение также включает организацию двигательного режима, ежедневный массаж и гимнастику, показано плавание, регулярное (не менее 3—4 ч в сутки) пребывание на свежем воздухе, аэро- и гидропроцедуры. По показаниям проводится витаминотерапия.

ГИПОСТАТУРА — это хроническое расстройство питания, характеризующееся более или менее равномерным отставанием в росте и массе тела при удовлетворительном состоянии упитанности и тургора тканей.

Гипостатура характерна для детей с врожденными пороками сердца, с пороками развития ЦНС, с энцефалопатиями и эндокринной патологией.

Гипостатура — одна из форм хронического расстройства питания, и это подтверждается тем, что после лечения основного заболевания (оперативное лечение врожденного порока сердца, лечение энцефалопатии, эндокринной патологии и др.) физическое развитие ребенка нормализуется.

Дифференцировать гипостатуру следует с хондродистрофией, врожденной ломкостью костей, витамин-О-резистентным рахитом, с тяжелыми формами витамин-D-зависимого рахита, карликовым нанизмом.

Глава 2

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ОСТРЫЕ БРОНХИТЫ

Заболевания органов дыхания широко распространены среди детского населения. Считают, что более 30% детей, находящихся в стационаре, и около 50% детей, которые принимают лечение амбулаторно, относятся к больным с различными формами респираторных заболеваний.

Наиболее частой формой поражения органов дыхания у детей являются бронхиты. Эпидемиология бронхита изучена недостаточно, но, по сводным данным, регистрируемая заболеваемость острым бронхитом составляет около 100 на 1000 детей в год. У детей первого года жизни она составляет 75, у детей до 3 лет — 200 на 1000 детей.

БРОНХИТ. Это общее заболевание организма, характеризующееся воспалительным процессом в бронхах в результате воздействия различных этиологических факторов, прежде всего — вирусных или бактериальных инфекций, аллергенов, пылевых частиц, термических факторов и др.

Термином «бронхит» обозначают поражения бронхов любого калибра, но преимущественное вовлечение в патологический процесс мелких разветвлений называют бронхиолитом, поражение трахеи — трахеитом, сочетание поражения бронхов и трахеи — трахеобронхитом.

ЭТИОЛОГИЯ. Острые бронхиты в детском возрасте могут возникать практически при любой вирусной, бактериальной или грибковой респираторной инфекции.

Чаще всего они развиваются на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Считают, что бронхит возникает у 20% больных ОРВИ, этиологическими агентами которых могут быть около 200 вирусов и 50 разных бактерий. Однако не все они имеют выраженный тропизм к слизистой оболочке бронхов.

Из вирусных агентов наибольшую роль при острых бронхитах у детей раннего возраста играют вирусы парагриппа типов I и III, респираторно-синтициальный вирус (РС-вирус), аденовирусы, вирусы гриппа. У детей дошкольного и школьного возраста острый бронхит вызывают гриппозная, аденовирусная, микоплазменная и риновирусная инфекции. Острый бронхит закономерно наблюдается при кори и коклюше.

В настоящее время практически не наблюдаются первичные острые бронхиты, вызванные пиогенной флорой. Однако изменение бронхов при ОРВИ может способствовать развитию вторичной бактериальной инфекции. Этиологическими факторами чаще всего могут быть гемофильная палочка, пневмококк, реже — стафилококк и стрептококк.

У детей встречаются острые бронхиты, обусловленные различными аллергенами.

В последние годы показана возможность возникновения острого бронхита под влиянием загрязнения атмосферы пылью, в частности цементной, двуокисью серы и двуокисью кремния. Иногда наблюдается поражение дыхательных путей дымом, вдыхаемым во время пожара, а также во время курения подростков или родителей.

ПАТОГЕНЕЗ. Определяется особенностями этиологического агента и макроорганизма, а также предрасполагающими факторами, поэтому разные клинические формы острых бронхитов имеют различные ведущие патогенетические звенья, обуславливающие их развитие. В связи с этим мы рассмотрим патогенез несколько позже, при характеристике клинических форм острых бронхитов.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В 1981 году была рассмотрена и рекомендована для применения во всех учреждениях детского здравоохранения новая классификация острых бронхитов. Она основана на современных представлениях о механизмах возникновения заболевания и наиболее адаптирована к зарубежным классификациям острых бронхитов.

Острые бронхиты разделены на четыре клинические формы:

- 1) острый бронхит (простой);
- 2) острый обструктивный бронхит;
- 3) острый бронхиолит;
- 4) рецидивирующий бронхит.

Острый бронхит — форма поражения бронхов, при которой признаки обструкции дыхательных путей клинически не выражены.

Острый обструктивный бронхит диагностируют при наличии клинических признаков обструкции дыхательных путей за счет бронхоспазма, отека слизистой оболочки и/или гиперсекреции слизи.

Острый бронхиолит является вариантом обструктивного бронхита;!, свойственным раннему возрасту (до 1,5—2 лет) и характеризующимся своеобразным поражением мелких бронхов и бронхиол, а также протекающим обычно с выраженной дыхательной недостаточностью.

Рецидивирующий бронхит представляет собой бронхит, повторяющийся 3 или более раз в год, протекающий без клинических признаков бронхоспазма, имеющий склонность к затяжному течению рецидива (2 недели и более), характеризующийся отсутствием необратимых, склеротического характера изменений в бронхолегочной системе.

Острый бронхит (простой). Возникает, как правило, при воздействии вирусов, имеющих тропизм к эпителию дыхательных путей, и характеризуется катаральным бронхитом. Вирусы размножаются и повреждают

эпителий, вызывая его дистрофию, нарушение связей между отдельными клетками, их отторжение. В просвете бронхов появляется серозный экссудат с примесью макрофагов, лейкоцитов и эпителиальных клеток. При этом угнетаются барьерные свойства стенки бронхов и создаются условия для развития воспалительного процесса бактериальной этиологии (интраламнарного).

Основные патогенетические звенья и морфологические изменения, характеризующие развитие острого бронхита, представлены в таблице 10.

При бронхите гриппозной этиологии наблюдаются глубокие повреждения бронхов, и возникает геморрагический компонент. В случаях парагриппа развиваются подушкообразные разрастания, преимущественно в мелких бронхах, которые суживают просвет. Для РС-инфекции характерно обилие пенистой полужидкой мокроты.

Возникновению проявлений острого (простого) бронхита предшествуют признаки ОРВИ: повышение температуры тела, головная боль, слабость, явления ринита, фарингита (покашливание, саднение в горле), иногда ларингита (хриплый голос), трахеита (саднение и боль за грудиной, сухой болезненный кашель) и конъюнктивита (при аденовирусной инфекции).

Клиническая картина острого (простого) бронхита во многом зависит от этиологии. В частности, течение острого бронхита гриппозной этиологии сопровождается выраженным токсикозом; при РС- и парагриппозной инфекции — катаральными явлениями, при аденовирусной и микоплазменной инфекции — длительной лихорадкой (10 дней и больше).

Диагностические критерии острого (простого) бронхита состоят из сочетания следующих признаков:

1) кашель, который в начале заболевания имеет сухой, навязчивый характер, на 2-й неделе становится влажным, более мягким, продуктивным и постепенно исчезает;

2) при осмотре у детей, больных острым (простым) бронхитом, не выявляются признаки дыхательной недостаточности и симптомы ин-

Таблица 10

Первичные и вторичные морфологические изменения, возникающие при вирусных инфекциях

Первичные изменения	Вторичные изменения
Десквамация эпителия	Развитие грануляционной ткани
Клеточная инфильтрация (преимущественно лейкоциты и макрофаги)	Нарушение структур эластических и мышечных элементов
Эпителиальный некроз	Локальные фиброзирующие процессы
Гиперсекреция слизи	Дальнейшее сужение просвета бронхиол
Экссудация фибрина	Сужение просвета бронхиол

токсикации. Отсутствует дыхательная недостаточность: одышка не выражена, вспомогательная мускулатура не участвует в акте дыхания, цианоз отсутствует;

3) при пальпации и перкуссии изменения в легких обычно отсутствуют;

4) аускультативно отмечается жесткое дыхание, удлиненный выдох. Хрипы выслушиваются, как правило, с обеих сторон в разных отделах легких, изменяются при кашле. В начале заболевания они сухие, а затем появляются незвучные, влажные, мелко-, средне- и крупнопузырчатые хрипы соответственно диаметру пораженных бронхов;

5) изменения гемограммы непостоянны и могут проявляться увеличением СОЭ при нормальном или сниженном числе лейкоцитов;

6) на рентгенограмме наблюдается усиление легочного рисунка по ходу бронхолегочных структур, тень корня легкого более интенсивна, он становится менее четким, расширенным.

Острый обструктивный бронхит. Имеет более сложный патогенез, чем острый (простой). Заболевание возникает в результате вирусной инфекции, которая обусловлена, как правило, РС-вирусами, аденовирусами, вирусами парагриппа и гриппа. На долю этих вирусов приходится 94% всех выделенных вирусов. Это обстоятельство дало основание объединить их в группу астмогенных вирусов.

В основе патогенеза острого обструктивного бронхита лежит бронхиальная обструкция. Патогенез обструкции дыхательных путей при остром обструктивном бронхите обусловлен преимущественно механическими факторами: воспалительной инфильтрацией, отеком слизистой оболочки бронха, утолщением бронхиальной стенки, гиперсекрецией слизи, сокращением (гипертрофией) бронхиальных мышц.

Схематично патогенез острого обструктивного бронхита у детей представлен на рисунке 10.

Внедрение вирусного агента приводит к повреждению слизистой оболочки бронхов, в результате чего возникает воспалительная инфильтрация, поскольку клетки активно мигрируют в очаг воспаления с целью осуществления защитной функции. Клеточный состав воспалительного инфильтрата включает нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы, моноциты, плазматические клетки. Роль многих из этих клеток пока еще неясна, однако полагают, что нейтрофилы и макрофаги участвуют в лизисе гранул тучных клеток; эозинофилы способны разрушать гистамин и медленно реагирующую субстанцию анафилаксии.

Вирусы вызывают выброс из лимфоцитов интерферона, который, воздействуя на базофилы, высвобождает из них медиаторы (гистамин, простагландины и др.).

Из тучных и других клеток воспалительного инфильтрата также высвобождаются медиаторы: гистамин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРСА) и другие, которые увеличивают проницаемость слизистой оболочки и приводят к отеку бронхиальной стенки. Характерным для отека является утолщение всех отделов бронхиальной стенки — подслизистого и слизистого слоев, базальной мембраны. Кроме

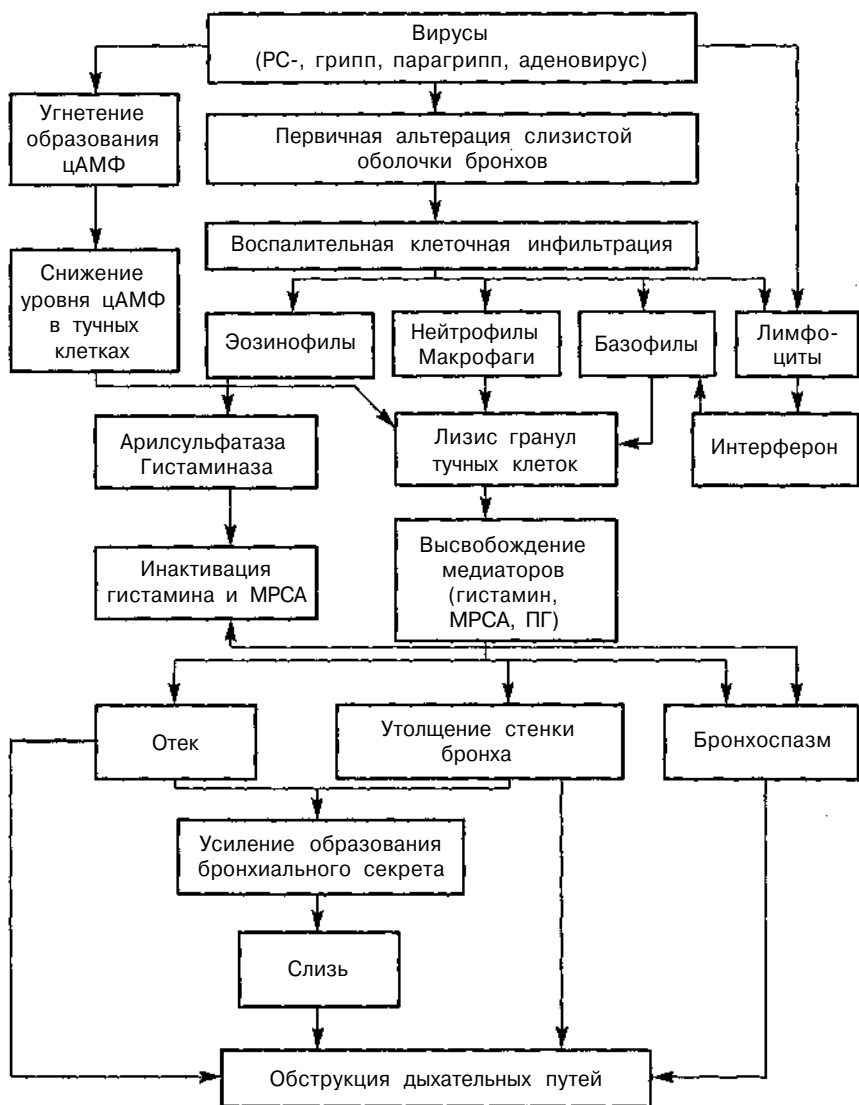


Рис. 10. Схема патогенеза острого обструктивного бронхита у детей:
 МРСА — медленно реагирующая субстанция анафилаксии;
 ПГ — простагландины

того, гистамин и МРСА вызывают сокращение гладких мышц бронхов и явления бронхоспазма,

Бронхоспазм при остром обструктивном бронхите обусловлен также способностью вирусов ингибировать процесс образования циклического АМФ, что приводит к снижению его внутриклеточного уровня. Это, в

свою очередь, усиливает дегрануляцию тучных клеток и вызывает выброс медиаторов, обладающих бронхоспастическим действием и поддерживающих воспаление.

Однако явления бронхоспазма при остром обструктивном бронхите непродолжительны, поскольку эозинофилы, находящиеся в составе воспалительного клеточного инфильтрата, выделяют ферменты гистаминазу (разрушает гистамин) и арилсульфатазу (инактивирует МРСА). Поэтому роль бронхоспазма в генезе бронхиальной обструкции при остром обструктивном бронхите незначительна из-за непродолжительности действия медиаторов, которые вызывают бронхоспазм.

Отечность бронхиальной стенки стимулирует увеличение числа, размеров и функцию бокаловидных клеток, которые начинают активно образовывать бронхиальный секрет (слизь). В составе этого секрета содержится большое количество веществ липопротеидной природы, создающих поверхностно-активный молекулярный слой и затрудняющих прохождение воздуха. Кроме того, большое количество слизи приводит к нарушению функции реснитчатых клеток. При этом наблюдается имотильность ресничек, нарушается процесс очищения бронхов от инородных частиц (т.е. нарушается мукоцилиарный клиренс).

Особо следует подчеркнуть, что в патогенезе острого обструктивного бронхита, в отличие от острого бронхиолита, астматического бронхита и бронхиальной астмы, не имеют значения иммунологические факторы, в частности, реактивный механизм, связанный с иммуноглобулином класса E (IgE). Это подтверждается тем, что повышение уровня IgE наблюдается только у 6% больных с острым обструктивным бронхитом.

Таким образом, в патогенезе острого обструктивного бронхита наблюдается преобладание воспалительного процесса с формированием комплекса механических факторов, обуславливающих обструкцию дыхательных путей. В результате этого возникает турбулентное движение воздуха и колебания скорости потока воздуха на выдохе (колебания просвета мелких бронхов), что обуславливает возникновение свистящего выдоха.

Диагноз острого обструктивного бронхита устанавливают на основании сочетания следующих признаков:

- 1) удлинённый и свистящий выдох («свистящее дыхание» wheezing), который слышен на расстоянии (дистанционно);
- 2) при осмотре выявляется вздутая грудная клетка (горизонтальное расположение ребер), участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и втяжение наиболее податливых участков грудной клетки, но при этом отсутствуют признаки выраженной дыхательной недостаточности (одышка, цианоз и др.);
- 3) кашель обычно сухой, приступообразный, длительно сохраняющийся, приобретает влажный характер в конце 1-й недели заболевания;
- 4) перкуторные изменения характеризуются коробочным оттенком легочного звука, связанного с явлениями эмфиземы;
- 5) аускультативно на фоне удлинённого выдоха отмечается обилие сухих, свистящих, а в более поздние сроки заболевания — средне- и крупнопузырчатых влажных незвучных хрипов;

б) рентгенологически выявляются обструктивные нарушения бронхиальной проходимости и «скрытая эмфизема» — в латеральных отделах легких рисунок кажется относительно разреженным, в медиальных — сгущенным.

Острый бронхиолит — вариант течения обструктивного бронхита у детей первых двух лет жизни (наиболее часто болеют дети первого года в 5—6-месячном возрасте). Дети более старшего возраста практически не болеют бронхиолитом.

Заболевание является результатом генерализованного поражения мелких бронхов, бронхиол, альвеолярных ходов, характеризуется бронхиальной обструкцией и выраженной дыхательной недостаточностью.

Заболевание вызывают РС-вирусы, вирусы парагриппа (чаще III типа), аденовирусы, цитомегаловирус, микоплазмы и др.

Однако для развития острого бронхиолита необходимы не только этиологические агенты (вирусы), но и предрасполагающие факторы, каковыми являются: селективный иммунодефицит IgA, экссудативно-катаральный диатез, пищевая аллергия (например к коровьему молоку и др.), паратрофия, искусственное вскармливание.

Патогенез острого бронхиолита весьма сходен с патогенезом острого обструктивного бронхита (*рис. 11*). Однако поскольку у детей первых двух лет жизни недостаточна местная защита верхних дыхательных путей, то вирусы проникают глубоко, достигая мелких бронхов и бронхиол. При этом возникает первичная альтерация слизистой оболочки, отек стенки мелких бронхов и бронхиол, накопление слизи в их просвете, а также сосочковые разрастания их эпителия. В результате этого возникает обструкция дыхательных путей. В связи с тем, что диаметр мелких бронхов и бронхиол на вдохе больше, чем на выдохе, клинически при остром бронхиолите затруднен больше выдох.

Поскольку у детей раннего возраста узкие мелкие бронхи и бронхиолы, то возникающая обструкция значительно увеличивает аэродинамическое сопротивление. Так, отек слизистой оболочки бронхов всего на 1 мм вызывает повышение сопротивления току воздуха более чем на 50%. Поэтому возникает нарушение газообмена, развивается дыхательная недостаточность, что приводит к гипоксемии и гиперкапнии, а в конечном итоге — к поражению миокарда.

С целью компенсации дыхательной недостаточности происходит гипервентиляция непораженных участков и возникает эмфизема, которая также частично обусловлена вздутием пораженных участков из-за клапанного механизма. В некоторых случаях обструкция дыхательных путей может привести к ателектазам.

Роль бронхоспазма в генезе бронхиальной обструкции при остром бронхиолите у детей раннего возраста незначительна. Это обусловлено тем, что в стенке мелких бронхов и бронхиол в этом возрасте имеется скудное количество гладкомышечных волокон. Поэтому в клинической практике не отмечается улучшения состояния больных с острым бронхиолитом под влиянием бронходилататоров.

Диагноз острого бронхиолита устанавливают на основании комплекса следующих признаков:

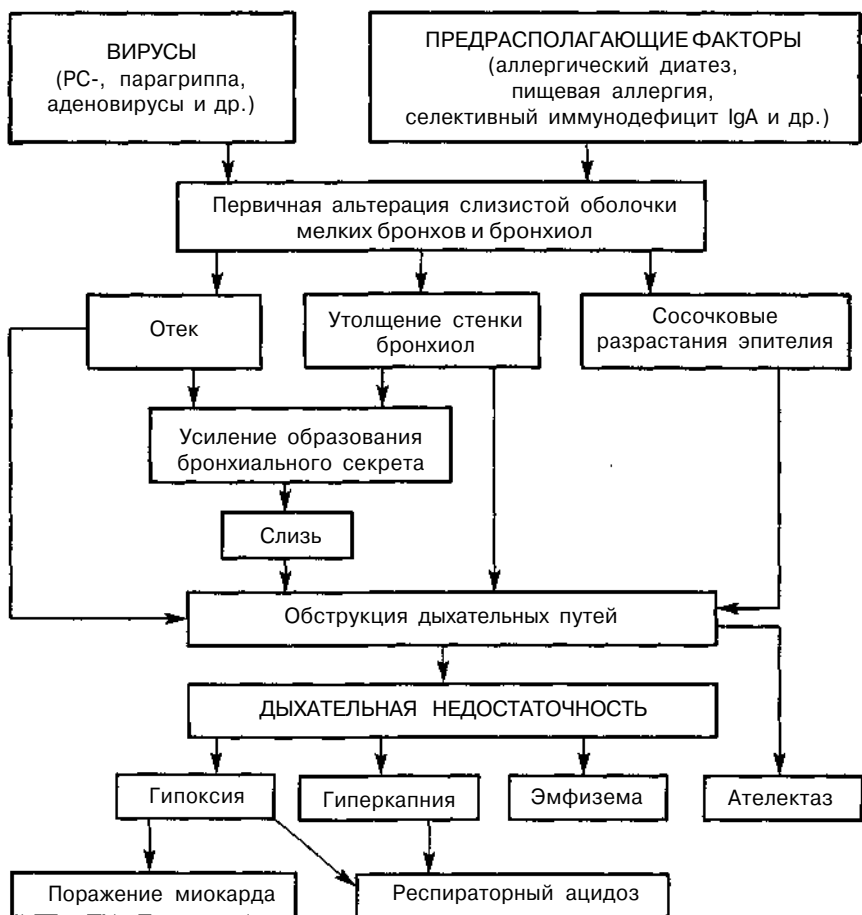


Рис. 11. Схема патогенеза острого бронхиолита у детей

1) при осмотре наблюдается насморк (ринит), явления назофарингита, кашель, значительное нарушение общего состояния;

2) температура тела чаще нормальная или субфебрильная, редко отмечается повышение температуры тела до 38°C ;

3) выражена дыхательная недостаточность: одышка экспираторного характера, раздувание крыльев носа, цианоз носогубного треугольника, участие вспомогательной мускулатуры, втяжение межреберных промежутков;

4) признаки нарушения бронхиальной проходимости (грудная клетка расширена в переднезаднем размере, горизонтальное расположение ребер, опущение диафрагмы);

5) при перкуссии отмечается коробочный перкуторный звук;

6) аускультативно над легкими выслушивается удлиненный выдох, влажные, незвучные мелкопузырчатые хрипы, на выдохе — сухие, свистящие хрипы;

* 7) отмечается выраженная тахикардия, иногда достигающая высокой частоты, тоны сердца ослаблены;

8) рентгенографически выявляется усиление сосудистого рисунка, повышение прозрачности, особенно на периферии, за счет обтурационной эмфиземы, усиление рисунка бронхов («перибронхиальные уплотнения»). Иногда отмечаются небольшие участки уплотнения легочной ткани за счет ателектазов, но сливные инфильтративные тени отсутствуют.

Рецидивирующий бронхит. Представляет собой бронхит, повторяющийся три или более раз в год, протекающий без клинических признаков бронхоспазма, имеющий склонность к затяжному течению рецидива (2 недели и более) и характеризующийся отсутствием необратимых, склеротических изменений в бронхолегочной системе.

Распространенность рецидивирующего бронхита составляет от 2 до 4 на 1000 детей в возрасте 1 — 15 лет, в среднем 2,5 на 1000 детей, но с возрастом удельный вес рецидивирующего бронхита в структуре респираторной патологии уменьшается. Рецидивирующим бронхитом болеют 2,3% детей младше 3 лет, 7,14% детей дошкольного и 2,56% школьного возраста.

Обострения рецидивирующего бронхита обусловлены вирусной, бактериальной и микоплазменной инфекциями. Причем очень часто причиной обострения являются вирусно-вирусные, вирусно-микоплазменные или вирусно-бактериальные ассоциации возбудителей.

Для развития и течения рецидивирующего бронхита решающее значение имеют следующие предрасполагающие факторы:

а) возрастные анатомо-физиологические особенности бронхолегочной системы (несовершенство местной иммунной защиты, анатомо-гистологическое несовершенство строения и др.);

б) системные наследственные и приобретенные иммунодефицитные состояния (селективный иммунодефицит иммуноглобулинов и др.);

в) аномалии развития бронхолегочной и сосудистой систем;

г) генетические факторы (группа крови А(П), особенности иммунологической реактивности бронхов, аномалии конституции и др.);

д) неблагоприятные экзогенные влияния (загрязнение атмосферы свинцом, парами бензина и др.), климатические особенности, пассивное и активное курение, неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, посещение детских дошкольных учреждений и др.;

е) наследственные заболевания (муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, мукополисахаридозы и др.).

В основе патогенеза рецидивирующего бронхита лежит низкая защитная способность слизистой оболочки бронхов, которая может быть обусловлена:

1) недостаточным мукоцилиарным клиренсом;

2) низкой фагоцитарной активностью макрофагов и нейтрофилов бронхов;

3) сниженной протеолитической системой трахеобронхиального секрета (протеазы и их ингибиторы);

4) низкой неспецифической ферментативной защитой бронхов (лизоцим, лактоферрин, интерферон и др.).

Кроме того, склонность к рецидивированию бронхитического процесса может быть связана с местными или системными врожденными или приобретенными иммунодефицитными состояниями (низкий уровень секреторного IgA, гипоиmuноглобулинемия, низкий титр гуморальных антител и др.).

Критерии диагностики рецидивирующего бронхита состоят из симптомов острого (простого) бронхита, которые повторяются 3 и более раз в год. Для рецидива бронхита характерны:

1) длительное течение обострения продолжительностью до 3—4 недель и более;

2) умеренное повышение температуры тела, чаще — в течение 2—4 дней, но иногда с длительным субфебрилитетом;

3) продолжительный (до 3—4 недель) кашель, который доминирует в клинической картине и имеет самый разнообразный характер (сухой, чаще — влажный, грубый, со слизистой или слизисто-гнойной мокротой);

4) общее состояние ребенка в период рецидива нарушено мало, и признаки дыхательной недостаточности не выражены;

5) перкуторный звук над легкими не изменен;

6) при аускультации на фоне жесткого дыхания отмечаются сухие и влажные незвучные средне- и крупнопузырчатые хрипы, рассеянные, изменчивые по характеру и локализации. Хрипы сохраняются менее продолжительно, чем кашель;

7) при рентгенологическом исследовании наблюдается усиление легочного рисунка и расширение корней легких, которое выражено даже в период ремиссии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Представляет определенные трудности только у детей раннего возраста, поскольку по клиническим данным бывает трудно исключить наличие острой пневмонии. Для острого (простого) бронхита характерны: диффузность поражения, идентичность данных физического обследования с обеих сторон легких, отсутствие «локальной симптоматики» (т.е. изменений дыхания и хрипов над ограниченным участком легких). Дифференциально-диагностические признаки острого (простого) бронхита и острой пневмонии у детей представлены в таблице 11.

Особенно трудной у детей первого года жизни бывает дифференциальная диагностика острого бронхиолита и острого обструктивного бронхита. Дифференциально-диагностические критерии, позволяющие разграничить указанные заболевания, представлены в таблице 12.

ЛЕЧЕНИЕ. В заключение рассмотрим лечение острых бронхитов у детей. Более детально остановимся на лечении детей, больных острым (простым) бронхитом, а для других форм опишем особенности или дополнительные терапевтические мероприятия.

Больные **острым (простым) бронхитом** должны лечиться амбулаторно, и лишь при подозрении на пневмонию им показана госпитализация. Постельный режим назначают в течение всего лихорадочного периода и 2—3 дня после него.

Дифференциально-диагностические признаки острого (простого) бронхита и острой пневмонии у детей

Клинические признаки	Острый (простой) бронхит	Острая пневмония
Степень лихорадки	Ниже 38°C	Выше 38°C
Длительность лихорадки	Менее 3 дней	Более 3 дней
Характер кашля	Поверхностный, сухой, безболезненный	Глубокий, влажный, болезненный
Одышка	Нет	Есть
Цианоз	Нет	Есть
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	Нет	Есть
Голосовое дрожание	Не изменено	Усилено
Укорочение перкуторного звука	Нет	Есть
Локальные мелкопузырчатые звучные хрипы	Нет	Есть
Крепитация	Нет	Есть
Бронхофония	Не изменена	Усилена

Показана молочно-растительная диета, полноценная, соответствующая возрасту, богатая витаминами, высококалорийная, с ограничением соленых, экстрактивных веществ и продуктов, обладающих аллергенными свойствами. В период лихорадки, а также продуктивного кашля показано обильное питье (объем жидкости в 1,5–2 раза превышает суточную возрастную потребность). С этой целью используют клюквенный морс, настой шиповника, чай с лимоном (малиной, липовым цветом, мятой), минеральную воду, оралит или регидрон (в 1 л воды содержится 20 г глюкозы, 3,5 г натрия хлорида, 1,5 г калия хлорида, 2,5 г натрия гидрокарбоната).

Учитывая вирусную этиологию бронхита, больным показана противовирусная (специфическая) терапия, которую начинают с применения лейкоцитарного интерферона, подавляющего репликацию вирусов. Интерферон назначают по 5 капель (0,25 мл — титр 32 ед. в 1 мл), в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки в течение первых двух дней от начала заболевания. Препарат можно также использовать в виде ингаляций с помощью ультразвукового аэрозольного аппарата УЗИ-2 два раза в сутки с интервалом 1–2 ч в течение первых 3–5 дней от начала заболевания в дозах, превышающих рекомендуемые в 5–10 раз (1000–3000 ЕД или титр 180–360 ед. вместо 32 ед. на 1 процедуру).

Дифференциально-диагностические признаки острого обструктивного бронхита и острого бронхиолита у детей

Клинические признаки	Острый обструктивный бронхит	Острый бронхиолит
Возраст	Чаще у детей старше 1 года	Чаще у детей первого года жизни
Обструктивный синдром	На 2—3-й день заболевания	С момента заболевания
Свистящее дыхание	Выражено	Не всегда
Одышка	Умеренная	Выражена
Цианоз	Нет	Есть
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	Не выражено	Выражено
Тахикардия	Нет	Есть

При вирусных бронхитах, вызванных аденовирусами, показано применение рибонуклеазы (РНК-аза) или дезоксирибонуклеазы (ДНК-аза), которые назначают в виде капель в нос (0,1—0,2%-й раствор по 4—5 капель каждые 2 ч) или капель в глаза (по 1—2 капли) каждые 3 ч (с ночным перерывом) в течение 2—3 дней. Препарат выпускается в виде порошка во флаконах по 0,01—0,025 г, разводится дистиллированной водой или физиологическим раствором в 5—10 мл (0,1—0,2%). Можно применять в виде ингаляций (2—3 ингаляции ежедневно по 10—15 мин) в течение 2—5 дней.

Для лечения вирусных бронхитов, обусловленных вирусами гриппа, применяют ремантадин. Его назначают детям в возрасте 7—10 лет по 50 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки; 11—14 лет — по 50 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней. В последние годы имеются рекомендации по применению ремантадина детям старше 1 года в суточной дозе 4 мг на 1 кг массы тела, разделенные на 2 приема. С этой же целью можно применять рибамидил (виразол, рибавирин), который назначают по 10 мг на 1 кг в сутки в 3—4 приема в течение 3—5 дней, а детям старшего возраста — арбидол по 0,1 г (1 таблетка) 2—3 раза в сутки в течение 3 дней.

Эффективным средством лечения острого бронхита вирусной этиологии является противогриппозный иммуноглобулин, который вводят внутримышечно однократно в дозе 0,1—0,2 мл на 1 кг в первые 2—3 дня болезни. Повторно его можно вводить на следующий день через 6—8 ч после первой инъекции. При выраженной иммунной недостаточности его вводят по 0,5—0,7 мл на 1 кг массы тела при снижении уровня IgG на 50% возрастной нормы и по 1 мл на 1 кг при его снижении на 75%. Введение противогриппозного иммуноглобулина показано при тяжелом течении гриппа (нейротоксикоз) и угрозе осложненного течения забо-

левания (пневмония и др.). При этом необходимо учитывать возможность развития аллергических реакций.

Антибактериальные препараты больным с острым (простым) бронхитом следует назначать только при наличии определенных показаний: а) детям первого полугодия жизни; б) тяжелое течение бронхита (нейротоксикоз и др.); в) отягощенный преморбидный фон (родовая травма, недоношенность, гипотрофия и др.); г) активные очаги хронической инфекции (тонзиллит, отит и др.); д) подозрение на наложение бактериальной инфекции (лихорадка с температурой тела выше 39° С, вялость, отказ от еды и питья, признаки интоксикации, появление одышки — более 50 дыханий в 1 мин (у детей старше года более 40 дыханий в 1 мин, повышенная СОЭ).

В течение 7—10 дней целесообразно назначать ампициллин (по 50—100 мг/кг/сут), амоксициллин (20—40 мг/кг в сутки), перорально цефалоспорины: цефалексин (25—100 мг/кг 4 раза в сутки), цефиксим (4 мг/кг 2 раза в сутки), цефаклор (20—40 мг/кг 3 раза в сутки), цефуроксим (детям до 2 лет по 125 мг, старше 2 лет — по 250 мг 1 раз в сутки).

При подозрении на микоплазменную этиологию острого (простого) бронхита (длительный субфебрилитет — более 10 дней и др.) показан эритромицин (20—50 мг на 1 кг 4 раза в сутки).

При неосложненных формах острого (простого) бронхита можно применять сульфаниламидные препараты (сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфаметоксазол, бактрим, бисептол (триметоприм/сульфаметоксазол).

Обязательным компонентом терапии острого (простого) бронхита является применение муколитических препаратов. Наиболее эффективным муколитиком является ацетилицистеин (бронхолизин, мукогель, мукомист), который разжижает мокроту и облегчает ее выделение, способствует отхаркиванию и уменьшению воспалительных явлений. Действие препарата обусловлено способностью его свободных сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи.

Ацетилицистеин используют в виде 20%-го раствора для ингаляций (по 2—5 мл на ингаляцию) 3—4 раза в день или в порошках по 200 мг 3—4 раза в сутки. Препарат можно вводить внутримышечно 2 раза в сутки: детям до 1 года — по 10—15 мг на 1 кг, детям старше 1 года — по 0,5—1 мл 10%-го раствора.

Муколитическим (секретолитическим), отхаркивающим и слабым противокашлевым действием обладает бромгексин (бисольвон, сольвин, флегамин, муковин). Кроме того, бромгексин стимулирует образование эндогенного сурфактанта, способствует регулированию реологических свойств бронхолегочного секрета, улучшению его «скольжения» по эпителию и облегчению выделения мокроты из дыхательных путей. Препарат назначают детям до 7 лет по 1 таблетке (8 мг) 2 раза в сутки, старше 7 лет — по 1 таблетке 3—4 раза в сутки.

Аналогичным действием обладает амброксол (лазолван, ласольван, мукосан, муковент, секретил). Его применяют в ингаляциях (по 2 мл

(15 мг) 1—2 раза в день) или в виде сиропа (15 мг амброксола в 5 мл). Детям до 2 лет назначают по 2,5 мл 2 раза в сутки, от 2 до 5 лет — по 2,5 мл 3 раза в сутки, старше 5 лет — по 5 мл 2—3 раза в сутки.

С этой же целью можно использовать содовые ингаляции (2%-й раствор натрия бикарбоната, который вызывает непосредственное разжижение мокроты и стимулирует функцию мерцательного эпителия), ингаляции с растворами ферментных препаратов (трипсин, химотрипсин, химопсин, террилитин и др.), которые разрывают пептидные связи молекул белков, входящих в состав мокроты (по 5 мг фермента на 3 мл физиологического раствора 1—2 раза в день в течение 2 недель); панкреатин — по 0,5 мг в 1—2 мл физиологического раствора на ингаляцию; химопсин — по 25 мг в 5 мл физиологического раствора; террилитин — флакон (100 протеолитических ед.) в 5—8 мл воды или физиологического раствора.

Для удаления мокроты используют препараты, стимулирующие отхаркивание, обладающие секретомоторным действием. По механизму действия эти препараты бывают рефлекторного и резорбтивного влияния.

Препараты рефлекторного действия (препараты термопсиса, алтея, натрия бензоат, терпингидрат и др.) при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно влияют на бронхи и бронхиальные железы, усиливая физиологическую активность мерцательного эпителия, способствуя продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей.

Настой термопсиса (0,1 г на 100 мл) принимают каждые 1,5—2 ч по 1 чайной, десертной или столовой ложке (в зависимости от возраста). Аналогично принимают настой алтея (3—4 г на 100 мл) или его препарат мукалтин (по 1/2—1 таблетке до еды 2—3 раза в сутки).

Препараты резорбтивного действия (йодид натрия и калия, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат) оказывают эффект при их выделении слизистой оболочкой дыхательных путей, стимулируют бронхиальные железы и вызывают непосредственное разжижение (регидратацию) мокроты; в определенной мере они стимулируют также моторную функцию мерцательного эпителия и бронхиол. Особенно активно влияют на вязкость мокроты препараты йода.

Очень популярна и обладает хорошим лечебным действием микстура с добавлением в настой корня алтея (3—4 г на 100 мл), йодистого калия (1,5 г на 100 мл), натрия бензоата (1 г на 100 мл) и нашатырно-анисовых капель (2 мл на 100 мл). Микстуру назначают по 1 чайной, десертной или столовой ложке (в зависимости от возраста) 4—6 раз в сутки.

Сравнительная оценка действия и способы применения основных отхаркивающих средств представлены в таблице 13.

В последнее время для лечения детей, больных бронхитами, широко применяют эвкалиб (фирма «Эспарма», Германия). В частности, можно использовать эвкалиб-бальзам, который содержит натуральные эфирные масла — эвкалиптовое и сосновой хвои, оказывающие противомикробное и противовоспалительное действие. Они стимулируют также секрецию слизи, улучшают ее отток из дыхательных путей, значительно

Свойства основных отхаркивающих средств

Средство	Действие		
	Секретолитическое	Секретомоторное	Дезинфицирующее
Натрия бензоат	+	++	
Аммония хлорид	+	+++	
Калия йодид	+++	++	++
Бромгексин	++	+	
Терпингидрат	++	-	++
Ликорина гидрохлорид	++	+	
Термопсис	+	+	+
Ацетилцистеин	+++		
Мукодин	++		
Пертуссин	+		
Корень ипекакуаны	+	++	
Корень алтея		+	+
Мукалтин		+	+
Корень солодки		+	+

облегчают откашливание мокроты и восстанавливают функцию дыхания. Кроме того, стимулируя деятельность дыхательного центра, они улучшают микроциркуляцию в капиллярных сосудах, активизируют кровообращение в органах и тканях, прежде всего в сердце и органах дыхания. Сосновое масло регулирует функцию ЦНС, снижает спазм бронхов и улучшает дыхание. Эвкалипт-бальзам хорошо растворяется в воде, и это дает возможность применять его в виде ингаляций. При вдыхании эвкалипт оказывает непосредственное действие на слизистую оболочку дыхательных путей. Он увлажняет слизистую оболочку, снимает раздражение, прекращает кашель.

Для проведения ингаляции используют индивидуальный ингалятор, в нижнюю часть которого вводят из тюбика необходимое количество эвкалипт-бальзама. Для детей раннего возраста необходимо 1—2 см полоски бальзама, для детей дошкольного возраста — 2—3 см, для школьников — 3—4 см. Лечение ингаляцией проводят 1—3 раза в сутки в течение 5—10 мин.

Эвкалипт используется также в виде сиропа. Его фармакологической основой является жидкий экстракт тимьяна обыкновенного и подорожника. Экстракт тимьяна обыкновенного содержит эфирное масло с преобладанием фенолов — тимола и карвакрола, а также другие терпеновые соединения, флавоноиды и минеральные соли. Благодаря этому препарат обладает выраженным бактерицидным действием в отношении кокковой микрофлоры и бактериостатическим — в отношении грамотрицательных бактерий. Наличие фитонцидов в подорожнике обуславливает

его антимикробное действие. Кроме того, в сиропе от кашля эвкалипт в форме водно-спиртовых вытяжек соединены снижающее раздражение и тормозящее воспаление действие подорожника с растворяющими слизь, способствующими выведению мокроты и антибактериальными свойствами тимьяна. В результате этого как у детей с продуктивным кашлем, так и больных с наличием сухого кашля можно добиться улучшения самочувствия. Обычно детям раннего и дошкольного возраста препарат назначают по 1 чайной ложке 3—5 раз в сутки, детям школьного возраста — по 1 столовой ложке 3—5 раз в сутки.

Для лечения больных бронхитом можно использовать также эвкалипт в виде капель. Фармакологической основой препарата являются жидкие экстракты тимьяна обыкновенного и роснянки, определяющие своеобразие терапевтического эффекта данной лекарственной формы. Действие роснянки направлено на снижение раздражения слизистой оболочки дыхательных путей, ликвидацию кашлевого раздражения и снятие спазма дыхательных путей. Соединение двух действующих начал — роснянки и тимьяна, — способствующих разжижению мокроты, ее отделению и уменьшению спазма дыхательных путей, особенно ценно при сухом (непродуктивном) и судорожном, рефлекторном кашле. Обычно препарат применяют внутрь 3 раза в сут детям раннего возраста по 3—5 капель, детям дошкольного возраста — по 5—10 капель, детям школьного возраста — по 10—15 капель.

Среди препаратов, применяемых в последнее время для лечения воспалительных поражений верхних дыхательных путей, используют гомеопатические препараты, производимые Немецким Гомеопатическим Союзом. В частности, показано применение инфлюцида (по 10 капель каждый час внутрь, но не более 12 раз в день), а при наличии тонзиллита используют тонзилотрен (по 1—2 таблетки каждый час в течение 1—2 дней до наступления улучшения, а далее — по 1—2 таблетки 3 раза в сутки). В случаях наличия у больного синусита показано назначение циннабсина (по 1 таблетке через каждый час, но не более 12 раз в день до наступления улучшения, а далее — по 1—2 таблетки 3 раза в сутки).

В начале заболевания при очень сильном, мучительном сухом кашле (при отсутствии или со скудной мокротой) используют противокашлевые препараты, действие которых связано с их влиянием на центральную нервную систему. Однако их противокашлевое действие не является избирательным, и они одновременно могут угнетать дыхательный центр и уменьшать дыхательный объем.

Наиболее эффективными препаратами являются глауцин (глауент), который, в отличие от других, не угнетает дыхания, а также бронхолитин — комбинированный препарат, содержащий глауцин, который, кроме противокашлевого эффекта, оказывает бронхорасширяющее действие.

Детям глауцин назначают по 0,01—0,025 г (1 таблетка — 0,05 г) 3—4 раза в сутки после еды. Бронхолитин назначают 3 раза в сутки: детям до 3 лет — по 1/2 чайной ложки, старше 3 лет — по 1 чайной ложке, старше 10 лет — по 2 чайные ложки.

Можно также использовать либексин (по 1/4—1/2 таблетки 3—4 раза в сутки) и тусупрекс (по 5—10 мг 3—4 раза в сутки независимо от време-

ни приема пищи) и в редких случаях — кодеина фосфат (разовая доза — 0,001 г на год жизни ребенка).

При остром (простом) бронхите с наличием мокроты (влажный кашель) применение противокашлевых препаратов не только не оправдано, но и противопоказано.

После применения муколитиков и отхаркивающих препаратов показано проведение постурального (позиционный) дренажа, вибрационно-го массажа и комплекса ЛФК.

Из физиотерапевтических процедур при остром (простом) бронхите используются ингаляции с препаратами, обладающими отхаркивающим действием.

Следует обратить внимание на то, что назначение антигистаминных препаратов обосновано только детям с проявлениями аллергии, поскольку они обладают атропиноподобным действием, что может привести к сгущению мокроты.

Жаропонижающие средства у детей, больных острым (простым) бронхитом, необходимо применять только при температуре тела выше 39,5° С. Исключение составляют дети с наличием судорог в анамнезе, с энцефалопатиями, с пороками сердца, которым жаропонижающие средства назначают при температуре тела выше 38,5° С.

В качестве жаропонижающих средств у детей наиболее часто используют ацетилсалициловую кислоту (увеличение теплоотдачи из-за расширения сосудов кожи и усиленного потоотделения, нормализующее влияние на центр терморегуляции в гипоталамусе) и парацетамол (панadol).

Ацетилсалициловую кислоту в качестве жаропонижающего средства назначают в дозе 5—10 мг на 1 кг массы тела (от 0,05 до 0,25 г на прием) 4 раза в сутки. Парацетамол назначают в дозе 10—15 мг на 1 кг 2—3 раза в сутки. Весьма эффективным является применение цефеконовых свечей.

Для усиления эффекта и его ускорения можно применять физическое охлаждение (обтирание 9%-м водным уксусным раствором и др.).

Детей раннего возраста, больных острым обструктивным бронхитом, как правило, госпитализируют. Лечение детей более старшего возраста в условиях стационара проводится только при наличии тяжелого их состояния.

В лечение детей, больных **острым обструктивным бронхитом**, дополнительно включают препараты, обладающие бронхолитическим действием. Исходя из современных представлений о патогенезе острого обструктивного бронхита, наиболее целесообразно для снятия обструкции применять бета-2-адреномиметики (стимуляторы), которые:

1) стимулируют аденилатциклазу и индуцируют образование цАМФ, что приводит к его накоплению в клетках и тормозит дегрануляцию тучных клеток, тем самым предотвращая выброс медиаторов и уменьшая явления бронхоспазма;

2) стимулируют бета-2-адренорецепторы, расслабляющие гладкие мышцы бронхов и приводящие к бронходилатации;

3) некоторые из бета-2-адреномиметиков (тербуталин, бриканил) активируют функцию реснитчатого эпителия бронхов, что улучшает мукоцилиарный клиренс и способствует удалению бронхиальной слизи.

Из препаратов, обладающих бета-2-адреностимулирующим действием, для лечения острого обструктивного бронхита применяют ингаляции алупента (орципреналин, астмопент), фенотерола (беротек), сальбутамола (вентолин, савентол), тербуталина (бриканил).

— Однако эффективность указанных препаратов не является полной из-за наличия воспалительного процесса в бронхах, что приводит к потере бета-2-адренорецепторов. Кроме того, следует помнить, что эти препараты могут вызывать тахикардию, тахиаритмию, тремор скелетных мышц, спазм отдельных групп мышц.

Для купирования клинических проявлений острого обструктивного бронхита у детей используют препараты метилксантинов (теофиллин, эуфиллин, аминофиллин и др.). Эти препараты обладают сходным с бета-2-адреностимуляторами действием. Они ингибируют активность фосфодиэстеразы, что способствует повышению внутриклеточного уровня цАМФ, который тормозит соединение миозина с актином и уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры, расслабляя бронхи.

Наиболее часто применяют эуфиллин, который вводят внутривенно (2,4%-й раствор по 0,3—0,4 мл на 1 кг и далее 0,1—0,2 мл на 1 кг каждые 4 ч). Препарат назначают внутрь по 2—4 мг на 1 кг массы тела 4 раза в сутки. Следует отметить, что особенно эффективны у детей свечи с теофиллиновыми средствами, которые при ректальном введении быстрее создают и длительно поддерживают необходимую концентрацию в крови.

Из холинергических препаратов при остром обструктивном бронхите у детей применяют солутан, который оказывает бронхолитическое (холино- и спазмолитическое) и отхаркивающее действие. Препарат назначают по 1—2 капли на год жизни 2—3 раза в день (с молоком или чаем). Другие холинергические препараты при остром обструктивном бронхите у детей не применяют.

Больные с острым бронхиолитом подлежат госпитализации и лечению в условиях стационара. Особенно критическими являются первые трое суток после появления кашля и одышки, поскольку именно в этот период наиболее выражена дыхательная недостаточность и может развиться респираторный ацидоз.

При лечении острого бронхиолита, как и острого (простого) бронхита, используют противовирусные препараты и муколитические средства. Но особенности терапии острого бронхиолита у детей заключаются в том, что обязательно используют оксигенотерапию, дополнительное введение жидкости, антибактериальную терапию, кардиотонические препараты и глюкокортикоиды.

Оксигенотерапия проводится в виде сеансов длительностью по 10—20 мин каждые 2 ч (в зависимости от степени выраженности гипоксемии) или 2—3 раза в сутки в течение 5—8 дней. При этом используют увлажненный кислород, концентрация которого не должна превышать 40%.

Детям, больным острым бронхиолитом, обязательно дополнительно вводят жидкость, поскольку при учащенном дыхании организм ребенка обезвоживается и практически всегда отмечается некоторая степень эксикоза. С этой целью используют оралит (регидрон), а в тяжелых случаях (развитие респираторного ацидоза) — внутривенное введение корригирующих растворов для нормализации баланса электролитов и рН крови.

У детей, больных острым бронхолитом, нужно следить за состоянием верхних дыхательных путей, поскольку очень часто наблюдается скопление слизи, что требует обязательного ее удаления. Для этого используют механическое удаление слизи из верхних дыхательных путей при помощи электроотсоса, постуральный (позиционный) дренаж и вибрационный массаж. Для дренажа применяют положение Квинке: ребенка укладывают так, чтобы голова и грудная клетка были опущены вниз, а тазовая область приподнята. В этом положении больной должен находиться около 15—20 мин с небольшими перерывами. Частота процедуры — 2—3 раза в день. Вибрационный массаж у грудных детей выполняют ритмичными ударами кончиками пальцев одной руки по грудной клетке или по пальцу другой руки, расположенному вдоль межреберья.

Несмотря на разные, даже взаимоисключающие точки зрения на эффективность антибактериальной терапии при остром бронхолите у детей, мы считаем необходимым применение антибиотиков. Это обусловлено тем, что острый бронхолит, как правило, возникает у детей раннего возраста, протекает с тяжелой клинической картиной дыхательной недостаточности и всегда наблюдается трудность исключения пневмонии и вторичной бактериальной инфекции. Кроме того, антибиотики назначают при подозрении на наличие очагов бактериальной инфекции, недавно перенесенное гнойно-септическое заболевание или «малые гнойничковые инфекции».

При остром бронхолите антибиотики вводят парентерально. Рекомендуется, прежде всего, использовать полусинтетические пенициллины: оксациллин (50—100 мг через 6 ч), метициллин (по 100—150 мг), ампициллин (50—100 мг на 1 кг в сутки).

В некоторых случаях, когда очень трудно исключить пневмонию, особенно при выраженной дыхательной недостаточности, парентерально следует применять цефалоспорины: цефазолин (кефзол, цефамизин), цефалотин, цефалексин (цепорекс), цефуроксим (кетоцеф), цефотаксим (клафоран).

В таблице 14 представлены суточные дозы, кратность введения и возможные побочные реакции антибиотиков, применяемых для лечения детей, больных острым бронхолитом.

Согласно патогенезу острого бронхолита, при развитии заболевания поражается миокард и возможно возникновение сердечно-сосудистой недостаточности, поэтому в комплексную терапию обязательно включают кардиотонические препараты — строфантин или коргликон (при наличии тахикардии). Детям раннего возраста строфантин (0,05%-й раствор) вводят внутримышечно по 0,1—0,2 мл. Коргликон (0,06%-й раствор) также применяют внутримышечно: детям до 1 года в дозе по 0,1—0,15 мл, от 1 года до 3 лет — по 0,2—0,3 мл.

При выраженном тяжелом состоянии больных с острым бронхолитом, наличии дыхательной недостаточности II—III степени, подозрении на недостаточность надпочечников показано применение глюкокортикоидов. Считают, что они обеспечивают подавление воспалительных процессов и резко снижают синтез простагландинов. Их назначают парентерально (в первые сутки внутривенно) по 1—3 мг преднизолонa на

Антибиотики, применяемые для лечения детей, больных острым бронхолитом

Название	Суточная доза	Кратность введения	Возможные побочные реакции
<i>Полусинтетические пенициллины:</i>			<i>Аллергия (сыпь, крапивница, отек Квинке, эозинофилия), тошнота, диарея, рвота</i>
Оксациллин	50—100 мг/кг	Через 6 ч	
Метициллин	100—150 мг/кг	»-	
Ампициллин	50—100 мг/кг	-»-	
<i>Цефалоспорины:</i>			<i>Аллергические реакции, болезненность в месте введения, иногда диарея</i>
Цефазолин	25—50 мг/кг	Через 8 ч	
Цефалотин	50—100 мг/кг	Через 6 ч	
Цефалексин	25—50 мг/кг	»-	
Цефуросим	50—100 мг/кг	Через 8 ч	
Цефотаксим	50—100 мг/кг	Через 8—12 ч	

1 кг массы тела. Глюкокортикоиды применяют также местно в аэрозоле (гидрокортизон, бетаметазон).

Детям, больным острым бронхолитом, нецелесообразно назначать бронходилататоры из группы адреномиметиков (эфедрин и др.), поскольку они не облегчают состояния больного. Более того, они им противопоказаны, так как увеличивают потребность сердца в кислороде (на фоне гипоксии).

При наличии явлений легочной гипертензии и выраженной дыхательной недостаточности показано введение эуфиллина, который назначают внутримышечно, как и при остром обструктивном бронхите.

Следует обратить внимание на то, что прием антигистаминных препаратов больными с острым бронхолитом оправдан только при выраженной аллергической склонности организма.

При лечении **рецидивирующего бронхита** в стадии обострения терапия проводится аналогично таковой при остром (простом) бронхите.

В стадии ремиссии рецидивирующего бронхита наиболее важным звеном в лечении является стимулирующая терапия. Больным назначают тимоген, тималин, тактивин и продигозан, которые обладают выраженными иммуноактивными свойствами. Назначать указанные препараты желательно после определения иммунограммы.

ОСТРЫЕ ПНЕВМОНИИ

Острые пневмонии относятся к группе наиболее распространенных заболеваний детского возраста. Считают, что заболеваемость острой пневмонией составляет 10—30 на 1000 детей. Высокая заболеваемость

острой пневмонией в детском возрасте обусловлена, во-первых, анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания у детей, во-вторых, особенностями их иммунной системы.

Факторами, предрасполагающими к более частому возникновению острой пневмонии у детей, являются:

1) анатомические размеры и особенности строения верхних дыхательных путей. В частности, в раннем возрасте трахея и крупные бронхи относительно шире и короче, чем у взрослых, поэтому инфекционные агенты легче проникают в легкие.

Кроме того, мелкие бронхи и бронхиолы, наоборот, имеют узкий просвет. Их стенки содержат мало мышечной и соединительной ткани, и поэтому они легче спадаются и обтурируются. Естественно, что это затрудняет эвакуацию инфекционных агентов из бронхиального дерева и способствует бронхогенному пути распространения воспалительного процесса при пневмонии у детей;

2) анатомические особенности ветвления бронхиального дерева у детей раннего возраста обуславливают отставание в степени дифференцировки бронхов и альвеол в разных бронхолегочных сегментах. Тем самым создаются худшие условия дренирования и большие возможности для возникновения воспалительного процесса. Именно поэтому пневмонические очаги с большим постоянством локализуются в верхних (I, II сегменты) и нижних (IX, X, VI сегменты) долях обоих легких, а также в IV и V сегментах левого легкого;

3) гистологические особенности строения легких, связанные с недостаточным содержанием эластических волокон и сурфактанта. Это способствует возникновению ателектазов и эмфиземы, а также развитию воспалительных процессов в легких;

4) недостаточный мукоцилиарный клиренс, т.е. удаление инородных частиц, прилипающих к покрывающему бронхиальное дерево слою слизи.

Кроме того, как отмечалось ранее, частота острой пневмонии у детей может быть связана с несовершенством защитных механизмов. Прежде всего, это недостаточное образование интерферона в верхних дыхательных путях, сниженный синтез секреторного IgA. Указанные факторы обладают выраженной противовирусной и противомикробной активностью, предохраняя верхние дыхательные пути, а соответственно и нижние, от проникновения различных патогенных агентов.

Течение острой пневмонии у детей имеет ряд отличительных особенностей. Прежде всего, это большая распространенность заболевания, о чем говорилось выше. Кроме того, тяжесть течения и зависимость клинических проявлений от возраста больного, что позволяет различать пневмонии у новорожденных, у детей раннего возраста и у детей дошкольного и школьного возраста. И наконец, для пневмонии у детей характерна достаточно высокая частота осложнений и летальность.

Летальность от острой пневмонии в настоящее время составляет в различных регионах от 1 до 3%. Необходимо отметить, что, кроме медицинских аспектов летальности от пневмонии, большое значение имеют социальные факторы и особенно организация медицинской помощи этим больным. Позднее обращение, несвоевременное и неадекватное лече-

ние способствуют более тяжелому течению болезни и могут быть причиной летального исхода заболевания.

Прежде чем изложить вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения острой пневмонии, необходимо дать определение заболеванию.

ОСТРАЯ ПНЕВМОНИЯ — это острое воспалительное заболевание легких, характеризующееся инфильтративными изменениями легочной ткани и дыхательной недостаточностью.

ЭТИОЛОГИЯ. Несмотря на более чем столетнюю историю изучения, этиология острой пневмонии продолжает активно обсуждаться в литературе. Не вызывает сомнения тот факт, что острая пневмония вызывается инфекционными агентами.

Трудности этиологической расшифровки острой пневмонии связаны с довольно высокой частотой носительства в носоглотке здоровых детей условно-патогенной микрофлоры, которая и является основным этиологическим агентом воспалительного процесса при острой пневмонии. Поэтому в настоящее время общепризнано, что само по себе выделение из трахеального аспирата различной микрофлоры не имеет решающего значения для определения этиологии пневмонии. Обнаруженные микроорганизмы считают этиологическим агентом острой пневмонии только в том случае, если данный организм удастся выявить бактериологически (включая бактериоскопию) и иммунологически, используя серологические тесты, иммунофлюоресцентные методы, иммуноэлектрофорез и др., которые позволяют определять антигены этих микроорганизмов или антитела к ним.

Исследования последних лет показали, что наиболее частыми возбудителями острой пневмонии у детей являются пневмококки (60—70%), гемофильная палочка (40—50%), энтеробактерии (10%) и стафилококки (8—10%).

Дискуссионным является вопрос об этиологической роли вирусной инфекции. Многие годы обсуждается вопрос, существует ли сугубо вирусная пневмония. Некоторые исследователи считают, что острая пневмония у детей может быть первично-вирусной этиологии. Так, по некоторым данным, вирусная этиология пневмонии была документирована у 35—65% детей. Чаще всего это грипп, а также парагрипп, аденовирусная и респираторно-синтициальная инфекции.

Вместе с тем, наличие первично-вирусной пневмонии у детей в настоящее время подвергается сомнению. Свою точку зрения эти исследователи мотивируют тем, что в 50—60% случаев наличие бактерий в выделении сопутствовало обнаружение вирусов в клетках эпителия носоглотки. На этом основании большинство исследователей считают, что острая пневмония имеет вирусно-бактериальное происхождение. При этом роль вирусной инфекции заключается в повреждении эпителия верхних дыхательных путей, нарушении мукоцилиарного клиренса, подавлении иммунных механизмов защиты, что облегчает развитие бактериальной инфекции легких.

Кроме вирусов и бактерий у 20% больных пневмонией наблюдалось нарастание титров антител к микоплазменной инфекции, а у 15% боль-

ных обнаружены микоплазмы. Это дало основание утверждать, что у 15—20% детей острая пневмония обусловлена микоплазмами.

В то же время этиологическую роль в возникновении пневмоний могут играть грамотрицательные бактерии кишечной группы (протей, клебсиеллы и др.), анаэробные бактерии (например пептострептококки).

Этиологическая структура острой пневмонии во многом зависит от возраста ребенка (табл. 15).

В заключение следует отметить, что пневмония относится к группе полиэтиологических заболеваний. Ее возбудителями могут быть самые разнообразные микробы и вирусы, микоплазмы, анаэробные бактерии, а также их ассоциации. Но для возникновения заболевания важным элементом являются предрасполагающие факторы.

К развитию пневмонии у детей раннего возраста предрасполагают рахит, гипотрофия, анемия, аномалии конституции и обмена веществ, врожденные пороки сердца и пороки развития легкого, первичные дефекты иммунитета, искусственное вскармливание и др. Указанные заболевания способствуют снижению иммунологической реактивности организма детей и тем самым повышают чувствительность к различным инфекционным агентам. У детей старшего возраста снижение защитных сил, а также аллергизацию организма вызывают хронические очаги инфекции, рецидивирующие и хронические бронхиты.

ПАТОГЕНЕЗ. Инфекционные агенты проникают в легкие в основном бронхогенным (аэрогенным) путем с распространением возбудителя инфекции по ходу дыхательных путей в респираторные отделы.

Гематогенный путь проникновения осуществляется по сосудам большого круга кровообращения, но он имеет меньшее патогенетическое значение.

Таблица 15

Наиболее частые возбудители острой пневмонии у детей

Возраст	Бактерии	Вирусы	Прочие
Новорожденные	Стрептококки, анаэробы (пептострептококки, бактериоиды и др.), листерия, E.coli, Streptococcus pneumoniae	Цитомегаловирус, герпес	Микоплазма
1 мес — 1 год	Streptococcus pneumoniae, стафилококки	РС-вирус, парагрипп, цитомегаловирус	Микоплазма, хламидии
1 год — 5 лет	Пневмококк, гемофильная палочка, стафилококк	РС-вирус, аденовирус, грипп	
Старше 5 лет	Пневмококк, гемофильная палочка	Грипп, пикорнавирусы	Микоплазма, хламидии

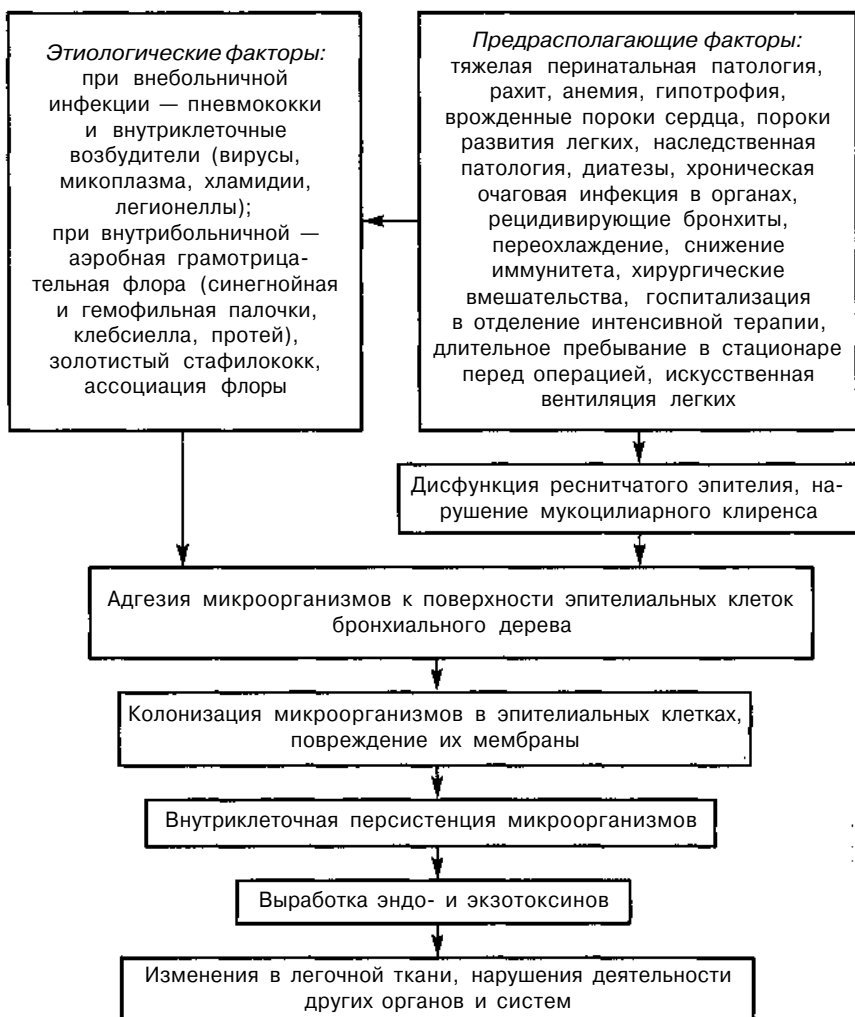


Рис. 12. Схема патогенеза острой пневмонии

Основные фазы патогенеза острой пневмонии вирусно-бактериального происхождения представлены в таблице 16.

Таблица 16

Основные фазы патогенеза острой пневмонии у детей

Фаза	Основные патогенетические процессы
I	Проникновение микроорганизмов и отечно-воспалительная обструкция ВДП
II	Процессы неспецифического воспаления
III	Активация процессов свободнорадикального окисления
IV	Нарушение патофизиологических механизмов регуляции дыхания
V	Дыхательная недостаточность и нарушение недыхательных функций легких
VI	Метаболические и функциональные нарушения органов и систем

Первая фаза патогенеза — это проникновение микроорганизмов и отечно-воспалительная обструкция верхних дыхательных путей (ВДП). Вирусы, проникая в ВДП, повреждают их слизистую оболочку, нарушают функцию реснитчатых клеток и вызывают гиперсекрецию вязкого трахеобронхиального секрета. Это приводит к нарушению механизма мукоцилиарного клиренса и очищения ВДП от вирусно-микробных частиц. Кроме того, вирусы подавляют функции нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов в ВДП, угнетая тем самым местную иммунную защиту организма. Эти механизмы облегчают проникновение бактерий в легочную ткань, а также вызывают отечно-воспалительные изменения в трахее и бронхах, приводящие к обструкции ВДП отечно-воспалительного генеза.

Вторая фаза патогенеза — это стадия неспецифического воспаления. Проникшие в легкие бактерии, действуя токсинами и ферментами, вызывают первичную альтерацию (повреждение) интерстициальной и альвеолярной ткани, ее отек, повышение проницаемости, диapedез эритроцитов и белков в просвет альвеол.

Одновременно происходит активация системы комплемента по альтернативному пути, связанная с воздействием различных компонентов бактерий. Это приводит к частичному бактериолизису, повышению проницаемости капилляров и активной миграции полиморфноядерных (ПМЯ) лейкоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, что обусловлено хемотаксической активностью активированных компонентов системы комплемента.

Кроме того, первичная альтерация ткани и высвобождение различных субстанций активирует фактор Хагемана (фактор XII), который запускает систему гемокоагуляции. Это обуславливает формирование микротромбозов, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и нарушение микроциркуляции.

Активация фактора Хагемана запускает калликреин-кининовую систему. Конечные продукты ее активации — брадикинин, кинин и другие базисные пептиды — усугубляют повышение проницаемости сосудов и вызывают сокращение гладкой мускулатуры, особенно гладких межальвеолярных мышц, усиливая обструкцию.

Инфильтрация легочной ткани ПМЯ-лейкоцитами приводит к выделению большого количества протеолитических ферментов (эластаза и др.). Это наряду с активацией триггерных систем, таких как калликреин-кининовая, гемокоагуляции, комплемента и др., приводит к вторичной альтерации легочной ткани и расширению зоны повреждения.

Третья фаза патогенеза — активация процессов свободнорадикального окисления. В этой фазе заболевания наблюдается активация перекисного окисления липидов, что приводит к окислению ненасыщенных жирных кислот клеточных мембран и, что особенно важно, к окислению фосфолипидов сурфактанта, который, как известно, выстилает внутреннюю поверхность альвеол. Это способствует снижению содержания сурфактанта, нарушению поверхностного натяжения альвеол и возникновению микро- и макроателектазов.

Кроме того, поскольку сурфактант улучшает альвеолокапиллярную диффузию газов и действует как противоотечный фактор, эти процессы также нарушаются, что способствует трансудации жидкости в альвеолы и нарушению газообмена.

Четвертая фаза патогенеза — нарушение патофизиологических механизмов регуляции дыхания. В этой фазе дальнейшее прогрессирование развития заболевания связано с нарушением центральной регуляции дыхания, нарушением вентиляции легких, транспорта кислорода через альвеолярно-гемический барьер, с нарушением перфузии легких и тканевого дыхания. В конечном итоге это приводит к диспноэ, гипоксии и гипоксемии, а в дальнейшем — к формированию симптомокомплекса дыхательной недостаточности.

В зависимости от ведущего физиологического механизма гипоксию разделяют на четыре формы:

- гипоксическая (дыхательная) — результат физиологических расстройств легочного аппарата (патология вентиляции, диффузии и др.). Характерный признак этой формы гипоксии — низкое напряжение кислорода в артериальной крови;

- циркуляторная — возникает при нарушении транспорта кислорода кровотоком, т.е. при ишемии или застойном полнокровии органов. Характерный признак — увеличение артериовенозного различия содержания кислорода;

- гемическая — связана с недостатком гемоглобина (анемия) или его неспособностью связывать кислород. Характерным для этой формы

гипоксии является высокое напряжение PO_2 (мм рт. ст.) при низком содержании кислорода;

— гистотоксическая (тканевая) — обусловлена неспособностью тканей утилизировать кислород в связи с поражением ферментативных или энергетических систем. Характерный признак — резкое сокращение артериовенозного различия содержания кислорода.

Пятая фаза патогенеза — дыхательная недостаточность и нарушение недыхательных функций легких. В этой фазе в результате ранее развившейся обструкции дыхательных путей, альтерации и альвеолярной эксудации, нарушения диффузии газов и гемодинамики в легких формируется дыхательная недостаточность.

Дыхательная недостаточность (ДН) — это состояние организма, при котором возможности легких обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови при дыхании воздухом ограничены. Различают три степени ДН (табл. 17):

— ДН I степени — одышка появляется только при физической нагрузке (акт сосания, плач и др.), цианоз периоральный, непостоянный. Отношение пульса к числу дыханий (П:Д) равно 2,5:1 (в норме — 3—3,5:1);

— ДН II степени — выражена одышка и цианоз в состоянии покоя, отношение П:Д=2—1,5:1;

Таблица 17

Клинико-лабораторная характеристика
дыхательной недостаточности при острой пневмонии

Степень	Клиническая характеристика	Показатели внешнего дыхания	Газовый состав крови, КОС
I	Одышка при физической нагрузке, цианоз периоральный, усиливающийся при беспокойстве. П:Д=2,5:1. тахикардия, АД в норме	МОД увеличен, ЖЕЛ и ДО снижены	Газовый состав изменен мало (снижено насыщение крови O_2 до 90%)
II	Одышка в покое, постоянная. Цианоз периоральный, лица и рук — постоянный. АД повышено. Тахикардия, П:Д=2—1,5:1	МОД увеличен, ЖЕЛ снижена более чем на 25—30%	Насыщение крови O_2 составляет 70—85%. Дыхательный или метаболический ацидоз
III	Одышка выраженная (частота дыхания более 150% нормы). Цианоз генерализованный. АД снижено. П:Д варьирует	МОД снижен, ЖЕЛ и ДО снижены более чем на 50%	Насыщение крови O_2 ниже 70%. Декомпенсированный смешанный ацидоз

— ДН III степени — выраженная одышка и генерализованный цианоз, возможны патологические типы дыхания, частота дыхания составляет более 150% нормы.

В этой фазе патогенеза наблюдается также нарушение недыхательных функций легких, таких как очистительная (фильтрационная), иммунная, экскреторная, метаболическая, гемодинамическая, секреторная, регуляции водно-электролитного баланса и др.

Последствия нарушения этих многочисленных функций проявляются в следующей, **шестой, фазе патогенеза** заболевания, которую называют фазой метаболических и функциональных нарушений органов и систем организма.

Для этой фазы характерна развернутая клиническая картина заболевания с нарушением многочисленных биохимических и физиологических процессов, функционального состояния органов и систем организма.

Таким образом, патогенез острой пневмонии весьма сложен. Именно эта сложность и многоступенчатость патогенеза обуславливают разнообразие клинической картины заболевания и необходимость выделения различных классификационных групп внутри заболевания.

КЛАССИФИКАЦИЯ. На основании детального изучения клинических особенностей течения острой пневмонии у детей в 1978 году была предложена и утверждена классификация заболевания, представленная в таблице 18.

Согласно этой классификации устанавливают форму (тип), тяжесть и течение острой пневмонии.

По клинической форме выделяют очаговую, сегментарную, крупозную и интерстициальную пневмонии. Очаговая и сегментарная пневмонии относятся к бронхопневмониям, так как по своему генезу они связаны с воспалением бронхов, которые соответствуют пораженному участку легкого. При этом само воспаление легочной ткани имеет обычно катаральный характер (катаральная пневмония). В противоположность этому в основе крупозной пневмонии лежит фиброзное воспаление легочной ткани целой доли.

При оценке тяжести, которая определяется выраженностью клинических проявлений и(или) осложнений, в диагнозе обязательно указывается,

Таблица 18

Классификация острой пневмонии у детей

Форма	Течение	Тяжесть
Очаговая бронхопневмония Сегментарная пневмония Крупозная пневмония Интерстициальная пневмония	Острое Затяжное	Неосложненная Осложнения: токсические, кардиореспираторные, циркуляторные, гнойные (легочные: деструкция, абсцесс, плеврит, пиопневмоторакс; внелегочные: остеомиелит, отит, менингит, пиелонефрит и др.)

какие осложнения отмечаются у больного. К осложнениям, которые могут возникать в динамике заболевания, относят: токсические проявления (нейротоксикоз, или, по современной номенклатуре — токсическая энцефалопатия и др.), кардиореспираторные, циркуляторные, гнойные (легочные, в том числе деструкция, абсцесс, плеврит, пиопневмоторакс, и внелегочные: отит, остеомиелит, менингит, пиелонефрит и др.).

По течению различают острое и затяжное. Течение пневмонии считается острым, если пневмонические очаги рассасываются в сроки до 6 недель. Если нет обратного развития пневмонии в сроки от 6 недель до 8 месяцев, то диагностируют затяжное ее течение.

Многие педиатры считают, что наиболее приемлемой была бы этиологическая классификация острой пневмонии. Но, к сожалению, в настоящее время существуют непреодолимые трудности, которые связаны с отсутствием методов экспресс-диагностики, пригодных для большинства больных. Вместе с тем, некоторые исследователи различают по этиологии бактериальные (пневмококковая, стафилококковая, стрептококковая и др.), вирусные, микоплазменные, паразитарные и смешанные пневмонии.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Как уже отмечалось, по клиническим проявлениям выделяют очаговую, сегментарную, крупозную и интерстициальную пневмонии. Они имеют достаточно четкие клинико-рентгенологические различия, которые и позволяют их разграничивать.

Установление клинической формы острой пневмонии очень важно, прежде всего — для определения прогноза заболевания и объема терапевтических мероприятий. Поэтому рассмотрим клинико-диагностические критерии каждой из форм острой пневмонии у детей.

Очаговая бронхопневмония. Наиболее распространенная форма заболевания. Она встречается у 30% больных в возрасте от 1 года до 3 лет. Воспалительные очаги локализуются в нескольких сегментах или захватывают всю долю (так называемая очагово-сливная форма). При этом на рентгенограмме участки затемнения имеют очаговый или очагово-сливной характер.

По происхождению очаговые бронхопневмонии являются чаще всего вирусно-бактериальными. При этом имеет место бронхогенный и гематогенный путь проникновения возбудителей с последовательным развитием воспалительного процесса: трахеобронхит — бронхит — очаговая бронхопневмония. Поэтому многие исследователи считают, что очаговая бронхопневмония развивается как осложнение бронхита.

У ребенка с очаговой бронхопневмонией наблюдается повышение температуры тела выше 38° С, которое обычно удерживается в течение 3—5 и более дней; кашель, вначале сухой, а затем влажный, глубокий; частое и затрудненное дыхание.

При осмотре у больных очаговой бронхопневмонией отмечают:

- катаральные явления в виде насморка, гиперемии слизистых оболочек и др.

- симптомы интоксикации, такие, как бледность кожных покровов, слабость, вялость, снижение аппетита, ухудшение сна и др.;

- признаки дыхательной недостаточности (одышка смешанного характера с затрудненным вдохом и выдохом, периоральный или более

распространенный цианоз, раздувание крыльев носа, втягивание межреберных промежутков и надгрудинной ямки).

Пальпаторно можно выявить усиление голосового дрожания, что зависит от степени распространенности воспалительного процесса.

Перкуторно над пораженным участком легких отмечается своеобразный звук, который называют укороченным тимпанитом. Его своеобразие связано с тем, что обычно над пораженным участком возникает укорочение перкуторного звука, тогда как по его периферии — эмфизема (за счет нарушения бронхиальной проходимости), для которой характерен коробочный перкуторный звук. Поэтому при очаговой бронхопневмонии наблюдается наложение укороченного и коробочного перкуторных звуков, что и приводит к своеобразному укороченному тимпаниту.

Следовательно, перкуторные данные при очаговой бронхопневмонии имеют пестрый характер, когда участки укорочения чередуются с участками нормального или тимпанического звука.

При аускультации легких определяется жесткое дыхание с наличием вначале сухих, а затем влажных звучных мелко- и среднепузырчатых хрипов. Над очагом поражения удастся выслушать крепитацию. Кроме того, наблюдается усиление бронхофонии.

При рентгенологическом исследовании выявляют усиление легочного рисунка, расширение корней легких, повышенную прозрачность легочных полей (за счет эмфиземы) и, что особенно характерно, очаговые тени воспалительной инфильтрации. Они имеют неправильную форму, размеры — от 0,5—0,7 до 1,5—2,5 см.

При исследовании крови выявляются признаки воспалительного процесса. В частности, отмечается умеренный лейкоцитоз (до $9-15 \cdot 10^9$ в 1 л) с нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ до 20—30 мм/ч.

Течение очаговой бронхопневмонии при правильном лечении доброкачественное. Выздоровление наступает обычно через 2—3 недели.

Сегментарная бронхопневмония. Представляет собой воспалительное поражение всего сегмента или нескольких сегментов легкого, и поэтому инфильтративная тень на рентгенограмме легких в фазе разгара заболевания полностью совпадает с анатомическими границами сегмента (или сегментов).

С клинической точки зрения выделение сегментарной пневмонии в отдельную классификационную группу очень важно, поскольку она имеет выраженную склонность к торпидному, затяжному течению с угрозой формирования ограниченного пневмосклероза и хронической пневмонии. Таким образом, установление диагноза сегментарной пневмонии имеет прогностическое значение и позволяет предотвратить затяжное течение и переход процесса в хронический.

Из общего числа больных острой пневмонией сегментарная пневмония отмечается у 25% детей, чаще у дошкольников и школьников, причем она имеет моносегментарный характер. Моносегментарная пневмония в 75% случаев локализуется справа, значительно реже — слева и очень редко — с обеих сторон.

При объективном обследовании во время осмотра выявляются катаральные явления верхних дыхательных путей, отмечается редкий кашель,

признаки дыхательной недостаточности и симптомы интоксикации (головная боль, нарушение сна, снижение аппетита, бледность кожных покровов, «тени» под глазами и др.): Температура тела, как правило, повышается до 38° С и выше, реже бывает субфебрильной.

Пальпаторно какие-либо характерные признаки сегментарной пневмонии не определяются.

При перкуссии наблюдается укорочение легочного звука над пораженным сегментом легкого. Укорочение перкуторного звука имеет строго ограниченный характер.

При аускультации дыхание над пораженным участком легкого ослаблено, на других участках — жесткое, выслушиваются сухие или влажные звучные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Следует отметить, что аускультативные изменения очень кратковременные и обычно исчезают через 3—5 дней, затрудняя тем самым диагностику заболевания.

Рентгенологически при сегментарной бронхопневмонии отмечают гомогенные затемнения с четкими и прямолинейными границами, соответствующими одному или нескольким сегментам легкого.

На фоне рациональной терапии рассасывание инфильтрата происходит через 3—6 дней, и течение сегментарной пневмонии составляет в среднем 12 дней.

Важно отметить, что при сегментарной пневмонии не наступает деструкции легочной ткани. Но в ряде случаев может формироваться ателектаз, что создает условия для затяжного течения процесса с возможным переходом в хроническую пневмонию.

Крупозная пневмония. Характеризуется воспалительным поражением легочной ткани в пределах одной доли легкого. Двухдолевое или двустороннее поражение считается редкостью. Такая форма острой пневмонии наблюдается у детей дошкольного и школьного возраста, тогда как у детей раннего школьного возраста она является исключением. Заболевание обусловлено бактериальной микрофлорой, как правило, пневмококками.

Для заболевания характерна цикличность, связанная со стадийностью патоморфологических изменений в легких. Различают четыре последовательные стадии:

Первая — стадия прилива, характеризуется сосудистыми нарушениями, гиперемией, отеком в пораженном участке легочной ткани, в результате чего полости альвеол заполняются серозным экссудатом. Стадия длится 1—2 дня.

Вторая — стадия красного опеченения, характеризуется диапедезом эритроцитов и обогащением экссудата белками с выпадением фибрина. Продолжительность этой стадии 1—3 дня.

Третья — стадия серого опеченения, продолжается 2—4 дня и для нее характерно накопление в экссудате лейкоцитов и инфильтрация лейкоцитами межочечной ткани легких.

Четвертая — стадия разрешения, при которой наблюдается разжижение экссудата, его рассасывание. Эта стадия может длиться 2—5 дней.

Клиническая картина крупозной пневмонии достаточно специфична и во многом зависит от характера патоморфологических изменений.

Клинически этим стадиям соответствуют периоды заболевания, которые подразделяют на начальный, период разгара и выздоровления.

При клиническом обследовании больные с крупозной пневмонией предъявляют жалобы на повышение температуры тела до 39—40° С, иногда с ознобом, боль в грудной клетке или в правой части живота, влажный кашель (иногда со «ржавой» мокротой), одышку.

При осмотре состояние тяжелое. Отмечаются признаки интоксикации и дыхательной недостаточности, отставание при дыхании пораженной стороны грудной клетки, цианоз, иногда достигающий значительной степени. Выявляется покраснение щеки на стороне поражения, герпетические высыпания на носу и губах. Нередко больные принимают вынужденное положение в постели (на больном боку).

Пальпаторно удается определить усиление голосового дрожания на пораженной стороне. При перкуссии выслушивается укорочение перкуторного звука, соответствующее границам пораженной доли. При аускультации характерно ослабление дыхания, нередко оно становится бронхиальным. Обязательным признаком является крепитация, которая изменяется в зависимости от стадии заболевания. Бронхофония усилена.

Следует отметить, что при крупозной пневмонии могут выявляться изменения сердца, печени, почек, селезенки и других органов.

Рентгенологически отмечаются гомогенные затемнения, которые занимают долю легкого. Нередко определяются инфильтративные изменения с нечеткими контурами.

Характерны изменения крови, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ до 20—40 мм/ч.

Представленная клиническая картина крупозной пневмонии является наиболее типичной. Однако ее течение у детей может иметь атипичный характер. Различают следующие формы атипичного течения крупозной пневмонии у детей:

1) менингеальный тип характеризуется тем, что с первых часов заболевания отмечаются выраженные мозговые симптомы (головная боль, судороги, сонливость, рвота) или менингеальные симптомы (ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига). Чаще такой характер течения крупозной пневмонии наблюдается при локализации очага в верхней доле легкого;

2) абдоминальная форма проявляется острой болью в животе, локализованной в правой подвздошной области. Клиническая картина напоминает клинику аппендицита. Такой характер течения заболевания чаще встречается при локализации воспаления в нижних долях, особенно правого легкого;

3) абортивная форма — начало заболевания острое, бурное, но продолжительность заболевания всего 2—3 дня. Патоморфологически процесс заканчивается фазой прилива.

Иногда течение крупозной пневмонии, несмотря на современные методы лечения, осложняется сухим или экссудативным плевритом. При этом состояние ребенка становится еще более тяжелым, нарастает дыхательная недостаточность и интоксикация. Наблюдается гектическая температура тела, боль в боку, нередко нарушается сознание ребенка или отмечается его потеря. Дыхание становится поверхностным, частым. Обращает внимание резкая бледность кожных покровов и периоральный ци-

аноз. Ребенок предпочитает лежать на больном боку (ограничивается экскурсия плевры и уменьшаются болевые ощущения). Кашель короткий, болезненный. Пораженная половина грудной клетки отстаёт при дыхании, выбухает, кожа над ней отечная (т.е. кожная складка утолщена), межреберья сглажены, отмечается ригидность мышц спины и груди.

Перкуторный звук укорочен. Однако характерные для плеврита перкуторные треугольники выявляются достаточно редко. При аускультации дыхание ослаблено.

Наблюдаются изменения других органов и систем, в частности, ослабление тонов сердца, систолический шум, умеренная гепато- и спленомегалия, анемия.

Рентгенологически определяется затемнение в зависимости от локализации выпота: плеврит междолевой, плащевидный, разлитой (эмпиема плевры), медиастинальный и диафрагмальный (базальный). Такие больные требуют особого внимания. Им необходимо проводить плевральную пункцию. Нередко их приходится переводить в торакальное отделение.

Интерстициальная пневмония. Является редкой формой заболевания, составляя менее 1% всех пневмоний. Заболевание чаще развивается у детей первых месяцев жизни, у которых много интерстициальной ткани в легких. По происхождению интерстициальная пневмония является вирусной, чаще наблюдается при гриппе и РС-вирусной инфекции.

В клинической картине интерстициальной пневмонии преобладают явления общей интоксикации с преимущественным поражением нервной и сердечно-сосудистой систем. Для этой формы заболевания характерно преобладание недостаточности кровообращения над дыхательной.

При осмотре ребенок беспокоен, плохо спит, нередко выражены явления гиперестезии. Выражен цианоз, упорный кашель, иногда сопровождающийся рвотой. Выявляется выраженная одышка смешанного характера. Температура тела в пределах 38° С.

При пальпации грудной клетки каких-либо характерных особенностей не выявляется. Наблюдается слабый, частый пульс и увеличение печени, а иногда — отеки. Эти изменения являются результатом недостаточности кровообращения.

Перкуторные изменения в легких, как правило, выявляются в виде тимпанита.

При аускультации дыхание жесткое. Тоны сердца ослаблены, короткий систолический шум на верхушке, нередко определяется экстрасистолия, может быть нитевидный пульс.

При рентгенологическом исследовании для интерстициальной пневмонии типичным является своеобразный «ячеистый» вид легких за счет утолщения перилобулярных и периальвеолярных перегородок. Вторым важным рентгенологическим признаком заболевания является изменение легочного рисунка за счет инфильтрации перибронхиальной ткани (но не бронхов), веретенообразно исходящее из расширенного корня легкого.

Скудность данных физического обследования органов дыхания дала основание Дебре назвать эту форму пневмонии «немой», при которой «много видно, но ничего не слышно».

Следует обратить внимание еще на одно важное обстоятельство. У больных интерстициальной пневмонией нередко в короткие сроки на слизистой оболочке полости рта развивается молочница и стоматит. Это важно помнить потому, что указанные заболевания являются вторичными по отношению к интерстициальной пневмонии и их лечение должно быть направлено на устранение основного заболевания.

Особой формой острой пневмонии у детей являются поражения легких, вызванные стафилококками. Клинические особенности течения и лечения этой формы заболевания требуют отдельного рассмотрения, поскольку заболевание возникает у детей, как правило, со сниженной иммунологической реактивностью; стафилококки продуцируют ряд токсинов и ферментов, таких как гемолизин, лейкоцидин, коагулаза, некротоксин, которые вызывают некроз легочной ткани и приводят к образованию микро- и макроабсцессов; стафилококки являются полирезистентными ко многим антибактериальным препаратам, так как эти микроорганизмы выделяют ферменты пенициллиназу и бета-лактамазу, разрушающие многие антибиотики.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА стафилококковой пневмонии характеризуется большим разнообразием и зависит от наличия осложнений, которые могут возникать.

Заболевание отличается бурным началом, с быстрым развитием картины пневмонии. На первый план в клинической картине типичной стафилококковой пневмонии выступают явления токсикоза (вялость, сонливость, анорексия, рвота, диспептические явления), тяжелая дыхательная недостаточность. Она проявляется смешанной одышкой до 60—80 дыханий в 1 мин, участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, бледностью кожных покровов, периоральным или более генерализованным цианозом.

Данные физического обследования обычно свидетельствуют о массивном поражении легких, обусловленном деструкцией легочной ткани. Перкуторно выслушивается укорочение легочного звука, тимпанит или коробочный звук в зависимости от стадии заболевания. Аускультативно дыхание ослаблено, нередко дыхание амфорическое. Отмечается обилие сухих и звучных влажных хрипов, которые обусловлены гнойным бронхитом, часто сопровождающим течение пневмонии. Часто выявляется крепитация.

В анализе крови больных стафилококковой пневмонией почти всегда обнаруживают анемию, высокий лейкоцитоз (более $12 \cdot 10^9$ в 1 л), нейтрофилез, повышенную СОЭ.

Патогномоничным признаком стафилококковой пневмонии является образование в легком воздушных полостей — булл (пневмоцеле), которые чаще располагаются в правом легком (в 2/3 случаев) и имеют диаметр от 1 до 5 см (рис. 13).

При инфицировании булл или гнойном расплавлении участка инфильтрации легкого развивается абсцесс. При этом рентгенологически определяется одна или несколько полостей, которые четко контурируются и имеют горизонтальный уровень жидкости. Этот уровень изменяется при перемене положения больного.



Рис. 13. Рентгенограмма органов грудной клетки больного стафилококковой пневмонией

При прорыве гнояного очага легкого в плевру чаще всего образуется сообщение бронха с плевральной полостью, и развивается пиопневмоторакс, что проявляется резким ухудшением состояния ребенка. Наблюдается прогрессирующий цианоз кожных покровов и слизистых оболочек, резкое беспокойство ребенка. Нарастает дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. При перкуссии выявляется тимпанит, средостение смещается в здоровую сторону,

Может отмечаться Участок массив-

ного укорочения перкуторного звука (при наличии экссудата). При аускультации определяется ослабленное дыхание, могут быть мелкопузырчатые хрипы и шум трения плевры.

Рентгенологически пневмоторакс характеризуется наличием затемнения в нижней части грудной клетки, что соответствует экссудату, с горизонтальным уровнем жидкости и воздушной полостью над ним. Пораженное легкое коллабировано и поджато к средостению; последнее смещено в противоположную сторону, т.е. в сторону здорового легкого.

При напряженном (клапанном) пневмотораксе на рентгенограмме на стороне поражения отмечается резкое повышение прозрачности, легочный рисунок отсутствует, легкое полностью спавшееся и поджато к корню, средостение смещено в противоположную сторону с образованием «медиастинальной грыжи». Уровень жидкости в плевральной полости не определяется ни в одном из положений.

Следует обратить внимание, что пневмонии, обусловленные внутриклеточными возбудителями — микоплазмой и хламидиями, также имеют ряд клинических особенностей. В частности, для **микоплазменной пневмонии** характерно начало болезни с развития ринита, фарингита или трахеобронхита, появление стойкого субфебрилитета, иногда фебрильной лихорадки, упорный кашель. Наблюдается умеренная одышка, но нередко она отсутствует, при перкуссии легких не выявляется каких-либо изменений; могут выслушиваться разнообразные хрипы (но не обязательно), может отмечаться тахикардия, увеличение регионарных лимфоузлов и гепатоспленомегалия. При рентгенологическом исследовании выявляется неоднородная инфильтрация легочных полей («снежная буря»), выраженное усиление легочного рисунка за счет интерстициального и сосудистого компонентов, медленная динамика изменений в легких. При исследовании крови обнаруживается нормоцитоз, лейкоцитоз, незначительный нейтрофилез без сдвига формулы влево, тенденция к эозинофилии, анемии, гипертромбоцитоз, ускорение СОЭ.

Для **хламидийных пневмоний** характерно нередко острое начало болезни с наличием лихорадки, но возможно и малосимптомное начало, без выраженной интоксикации и лихорадки, только появление упорно-

го кашля. При физикальном обследовании отмечается скудость изменений со стороны легких. С помощью рентгенографии выявляется очаговая инфильтрация, выраженное усиление интерстициально-сосудистого компонента, возможно вовлечение в процесс плевры. В общем анализе крови выявляется гиперлейкоцитоз или лейкопения, относительный нейтрофилез со сдвигом формулы влево, лейкомоидная реакция миелоидного типа, эозинофилия, тенденция к анемии и тромбоцитопении, ускорение СОЭ.

Однако различия в клинической картине пневмоний, вызванных разными патогенами, весьма относительны и поэтому требуют обязательного лабораторного исследования. В настоящее время с этой целью используются иммуноферментный, иммунофлуоресцентный и ДНК-полимеразный методы. Выявление хламидийного, микоплазменного и уреаплазменного антигенов позволяет с достаточно высокой степенью точности предположить соответствующую этиологию заболевания.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Приведенные выше критерии диагностики острой пневмонии у детей кажутся очень простыми и доступными. Однако нередко возникают трудности, которые связаны с дифференциальной диагностикой этого заболевания. В частности, отдельные симптомы острой пневмонии наблюдаются при бронхиолите и бронхитах. Поэтому в клинической практике часто возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики острой пневмонии и бронхитов. Кроме того, нередко появляются трудности в дифференциальной диагностике пневмоний и бронхиолита. Острый бронхиолит представляет собой воспалительное поражение мелких бронхов и бронхиол, характеризующееся выраженной дыхательной недостаточностью.

Для клинической картины острого бронхиолита, в отличие от острой пневмонии, характерны:

- 1) температура тела в пределах 38° С и очень часто нормальная или субфебрильная;
- 2) наличие признаков дыхательной недостаточности на фоне обструкции верхних дыхательных путей, одышка имеет экспираторный характер;
- 3) пальпаторно изменения легких не выявляются;
- 4) при перкуссии отмечается коробочный оттенок легочного звука с нестойким укорочением над областью поражения;
- 5) аускультативно выдох удлинен, отмечаются влажные незвучные мелко- и среднепузырчатые хрипы;
- 6) рентгенологически наблюдается только усиление легочного рисунка, повышение прозрачности за счет обтурационной эмфиземы, усиление рисунка бронхов («перибронхиальные уплотнения»).

Указанные отличия позволяют установить диагноз острой пневмонии, отдифференцировать ее от бронхитов, что очень важно для своевременного назначения лечения.

ЛЕЧЕНИЕ. Лечение больных острой пневмонией можно проводить как в домашних условиях, так и в стационаре. Однако необходимо четко определить степень тяжести заболевания и риск возникновения различных осложнений.

Больных пневмонией можно лечить дома при неосложненном течении заболевания, отсутствии токсикоза, дыхательных расстройств, нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы и других систем организма. Обязательным условием является наличие благоприятных жилищно-бытовых условий и достаточно высокая культура родителей.

Обязательной госпитализации подлежат больные пневмонией раннего возраста (до 3 лет), с осложненным течением заболевания, с наличием дыхательной недостаточности II—III степени, с неблагоприятным преморбидным фоном (рахит, гипотрофия, иммунодефицит и т.д.), при неэффективности терапии в течение 24—36 часов.

Лечение острой пневмонии должно быть комплексным. При назначении лечения необходимо соблюдать правильную организацию санитарно-гигиенического и лечебно-охранительного режима.

Больные пневмонией должны получать рациональное питание и соответствующий питьевой режим. Питание ребенка должно быть высококалорийным, легкоусвояемым, витаминизированным и сбалансированным по белкам, жирам и углеводам. Особо следует следить за водным режимом. Количество жидкости необходимо назначать с учетом возрастающих потерь. Для восполнения потерь минеральных солей следует назначать раствор «Оралит» (или регидрон).

Этиотропную терапию больным острой пневмонией проводят с учетом возможных возбудителей заболевания и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Кроме того, этиотропную терапию назначают с учетом вирусно-бактериального происхождения острой пневмонии. В первые дни заболевания применяют противовирусные препараты, в частности, ремантадин, рибавирин, препараты интерферона (плаферон, реаферон и др.). Рибавирин (во флаконах по 6 г) используется для ингаляций (20 мг/мл в стерильной воде) в виде аэрозолей в течение 3—5 дней.

Для лечения обычно применяют бета-лактамы — пенициллины и цефалоспорины. Из группы пенициллинов предпочтение отдают бензилпенициллину, ампициллину, ампиоксу, карбенициллину, амоксициллину (*табл. 19*).

Из антибиотиков цефалоспоринового ряда применяют кефзол, цефопорин, цефалексин, цефатаксим, клафоран и др. (*табл. 20*).

При тяжелом и осложненном течении пневмонии показаны антибиотики-аминогликозиды, такие как гентамицин, бруламицин, сизомицин, амикацин, тобрамицин (*табл. 21*).

При атипичном течении острой пневмонии, вызванной микроплазмами, хламидиями и другими микроорганизмами, показано назначение эритромицина внутрь в суточной дозе 20—50 мг на 1 кг массы тела в 4 приема, который, к сожалению, обладает рядом отрицательных особенностей, значительно ограничивших его применение в последнее десятилетие. В частности, это необходимость 4-кратного приема, высокий процент побочных реакций и низкая переносимость препарата (до 25—30%), сравнительно узкий спектр антибактериального воздействия. В связи с этим в настоящее время все чаще применяются современные макролиды: ровамицин (0,15 млн МЕ/кг/сут 2—3 раза в день), рокситромицин (рулид) по 5—8 мг/кг/сут 2 раза в день, кларитромицин (кла-

Препараты пенициллинового ряда

Препарат	Суточная доза	Кратность введения	Способ введения	Антимикробный спектр
Бензилпенициллин	100—200 ЕД/кг	4 - 6	В/м	Пневмококк, стрептококк, гемофильная палочка
Феноксиметил-пенициллин	25—50 мг/кг	4—6	П/о	
Карбенициллин	100—200 мг/кг	4	В/м	Стафилококки и другие Гр+ кокки, энтерококки
Оксациллин	100—200 мг/кг	4	В/м	
Нафциллин	25—50 мг/кг	4	В/м	
Диклоксациллин	12—25 мг/кг	4	П/о	Пневмококк, стрептококк, стафилококк, гемофильная палочка, кишечная палочка, клебсиелла
Клоксациллин	50—100 мг/кг	4	П/о	
Ампициллин	50—200 мг/кг	4	В/м, п/о	
Амоксициллин	20—50 мг/кг	3	П/о	
Тикарциллин	50—200 мг/кг	4—6	В/м	
Мезлоциллин	50—200 мг/кг	4 - 6	В/м	
Пиперациллин	50—200 мг/кг	4 - 6	В/м	

Таблица 20

Препараты цефалоспоринового ряда

Препарат	Суточная доза, мг/кг	Кратность введения	Способ введения	Антимикробный спектр
Цефалексин	25—100	4	П/о	Гр + (кроме стрептококка D), Гр - (кишечная палочка, протей, клебсиелла)
Цефрадин	25—100	4	"	
Цефадроксил	30	4	"	
Цефаклор	20—40	3	"	
Цефиксим	4—8	2 - 3	В/м, в/в	+ гемофильная палочка, стафилококк + пневмококк
Цефуросим	125—250 мг/сут	1		
Цефprozил	15	2		Гр + стрептококки, стафилококки, Гр - (кишечная палочка, протей, клебсиелла)
Цефалотин	80—150	4		
Цефазолин	25—100	4		
Цефепирин	40—80	4		
Цефрадин	50—100	4		+ гемофильная палочка + бактериоиды
Цефамандол	50—100	3-^		
Цефуросим	50—150	3		
Цефокситин	50—150	3-^1		
Цефотаксим	75—200	2—3	"	Гр+ и Гр- бактерии
Цефоперазон	50—100	2		
Цефтизоксим	75—200	2-3		
Цефтазидим	30—50	2—3		
Цефтриаксон	50—75	2		

Препараты аминогликозидов

Препарат	Суточная доза, мг/кг	Кратность введения	Способ введения	Антимикробный спектр
Гентамицин	3 - 7,5	2 - 3	В/м, в/в	Гр- (псевдомонады, протей, кишечная палочка,
Амикацин	15	2		клебсиела,
Тобрамицин	6—7,5		—>—	энтеробактерии),
Нетилмицин	2 - 3	3	—>—	стафилококки -
Сизомицин	2 - 3	3	—>—	

цид) 15 мг/кг/сут 3 раза в день, азитромицин (сумамед) 5 мг/кг/сут (в первый день 10 мг/кг/сут) 1 раз в день.

К сожалению, в большинстве случаев врач-педиатр, назначая антибиотик, еще не имеет информации о возбудителе, выделенном от больного, и его антибиотикочувствительности, поскольку определение чувствительности к антибактериальным препаратам требует для своего выполнения нескольких дней. Следовательно, выбор первого антибиотика практически всегда осуществляется врачом эмпирически. Это так называемая стартовая эмпирически выбранная терапия, которая в случае внебольничной острой пневмонии представлена в таблице 22. Антибиотики обычно назначают в течение 7—10 дней, а при необходимости продлевают до 14 и более дней, но обязательно на фоне противогрибковых препаратов (нистатин, леворин) или лактобактерина, колибактерина и др. Отсутствие эффекта от антибиотика в течение 2 суток является основанием для замены его другим антибиотиком.

В случае наличия у ребенка внутрибольничной пневмонии при выборе стартового антибиотика можно пользоваться данными, приведенными в таблице 23.

Патогенетическая терапия назначается с учетом основных патогенетических механизмов развития заболевания и направлена на их устранение. Она включает применение, прежде всего, противовоспалительных препаратов (мефенамовая кислота, пиримидант, ацетилсалициловая кислота, ортофен и др.). Указанные препараты ингибируют активность медиаторов воспаления, а также усиливают терапевтический эффект антибиотиков. Учитывая важное значение процессов свободнорадикального окисления в патогенезе острой пневмонии, больным показано применение антиоксидантов и стабилизаторов мембран. Обычно с этой целью применяют витамин Е, галаскорбин, унитиол, димефосфон, эссенциале и другие в течение 7—10 дней.

Витамин Е (токоферола ацетат) назначают в суточной дозе от 5 до 15 мг. Некоторые авторы рекомендуют более высокие дозы (до 25 мг). Однако, как было установлено нами, высокие дозы токоферола ацетата ингибируют процессы синтеза АТФ.

Галаскорбин применяют по 0,25—0,5 г/сут в 3 приема. Унитиол назначают внутримышечно по 0,1 мл на 1 кг массы тела, но не более 5 мл/сут.

Выбор препарата для лечения внебольничной пневмонии

Возраст больного, форма заболевания	Вероятный возбудитель	Стартовый препарат	Замена при неэффективности
1—6 мес, фебриль- ная с инфильтра- тивной тенью	Стафилококк, E.coli, другая грамотрица- тельная флора	Ампиокс	Гентамицин + цефалоспорины 1-го поколения
1—6 мес, афеб- рильная с диффуз- ным процессором на рентгенограмме легких	Хламидии, реже — пневмо- цисты, уреа- плазма	Эритромицин, вильпрафен, рулид, сумамед	Котримоксазол
6 мес — 4 года, неосложненная, гомогенная тень на рентгенограмме легких	Пневмококк, редко — гемо- филюс, стреп- тококк	Внутрь — пени- циллины (оспен, оспамокс), макро- лиды, цефалоспо- рины 1-го поколе- ния	Аугментин, цефа- лоспорины 2— 3-го поколений (зиннат, орелокс), парентерально пенициллин, левомицетин
4—15 лет, неослож- ненная, гомогенная тень на рентге- нограмме легких	Пневмококк	Внутрь — пени- циллины, макро- лиды, цефалоспо- рины 1-го поколения	Парентерально пенициллин, лин- комицин, левоми- цетин
4—15 лет, неослож- ненная, негомоген- ная тень на рентге- нограмме легких	Микоплазма, хламидия пнев- монии	Внутрь — макро- лид	Другой макролид внутримышечно линкомицин
6 мес — 15 лет, осложненная плев- ритом или деструк- цией	Пневмококк, стрептококк	Пенициллин G 150 000 ЕД/кг/сут в/в ч/з 4—6 ч 10 дней (после кли- нического улуч- шения — пени- циллин V внутрь)	Цефалоспорины, клиндамицин
	Стафилококк	Нафциллин или оксациллин 150 мг/ кг/сут в/в ч/з 6 ч	Ванкомицин (40 мг/кг/сут ч/з 6 ч), цефало- спорины
	Гемофилюс	Цефалоспорины, ампициллин	Левамицетин, гентамицин

Выбор стартового антибиотика при внутрибольничной пневмонии

Терапия до пневмонии	Вероятный возбудитель	Рекомендуемые препараты
Не проводилась	Пневмококк, микоплазма	Пенициллин, ампициллин внутримышечно или макролид
Пенициллин, ампициллин	Стафилококк, микоплазма -	Оксациллин, линкомицин, цефалоспорины 1-го поколения или макролид
Цефалоспорины 1-го поколения, оксациллин, линкомицин	E.coli, другая грамотрицательная флора, резистентный стафилококк	Гентамицин, другой аминогликозид, цефалоспорины 2—3 поколений, ванкомицин
Гентамицин, другие аминогликозиды	Пневмококк, грамотрицательная флора, резистентный стафилококк	Пенициллин, ампициллин, если нет эффекта — уреидопенициллины, рифампицин, ванкомицин, аминогликозиды в высоких дозах*
Аминогликозиды + цефалоспорины 2—3-го поколений	Резистентная грамотрицательная флора, резистентный стафилококк	Азтреонам, имипенем, уреидопенициллины, рифампицин, ванкомицин, тиментин, а также аминогликозиды в высоких дозах*

* Гентамицин — до 15 мг/кг/сут или амикацин 30—50 мг/кг/сут

Высокоэффективными средствами при лечении острой пневмонии являются ингибиторы протеолиза и антикининовые препараты, в частности, амбен, трасилол, контрикал, гордокс, пармидин и др. Особенно эффективны они при угрозе деструкции, а также для устранения ДВС-синдрома. Контрикал вводят внутривенно капельно из расчета **500—1000** ЕД на 1 кг массы тела в сутки в течение 1—5 дней. Гордокс назначают внутривенно в дозе 10 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки в течение 4—5 дней. При внутривенном введении эти препараты циркулируют в крови в течение 3 ч. Их можно вводить с помощью электрофореза, что способствует их депонированию в тканях и более медленному выведению из организма.

Обязательным компонентом патогенетической терапии острой пневмонии является применение препаратов, нормализующих микроциркуляцию, и дезагрегантов. Для этого используют эуфиллин, трентал, ксантинола никотинат (компламин), гепарин, курантил и др.

Эуфиллин (2,4%-й раствор) вводят внутривенно медленно в 10%-м растворе глюкозы. Разовая доза детям до 1 года назначается из расчета 0,1 мл на 1 кг массы тела, старше года — по 1 мл на год жизни.

Трентал назначают внутрь или внутривенно капельно из расчета 5—10 мг на 1 кг массы тела в сутки. Суточная доза делится на 2—3 приема. Трентал подавляет агрегацию тромбоцитов, повышает фибринолитическую активность плазмы, уменьшает содержание фибриногена, повышает эластичность эритроцитов, транспорт и парциальное давление кислорода в органах и тканях.

Компламин назначают детям из расчета 7,5 мг на 1 кг массы тела в сутки внутримышечно.

Наличие ДВС-синдрома, который клинически выражается мраморностью кожных покровов, повышенной кровоточивостью из мест инъекций, кровоточивостью слизистых оболочек, кровоизлияниями на коже, рвотой цвета «кофейной гущи» и др., требует назначения гепарина. В стадии гиперкоагуляции гепарин применяют в дозе 200—250 ЕД на 1 кг в сутки, гипокоагуляции — по 50—100 ЕД на 1 кг в сутки.

При выраженной гипоксии показано применение антигипоксантов (кислород, дроперидол, аминазин и др.).

В комплексную терапию острой пневмонии включают метаболические корректоры, в частности глюкозо-инсулино-калиевую смесь, липовую кислоту, натрия сукцинат, рибоксин и др.

Физиотерапия и лечебная физкультура, массаж направлены на устранение обструкции ВДП и улучшение их проходимости. С этой целью назначают:

1) ингаляции бронхолитиков и муколитиков: эуфиллина, ацетилцистеина, мукогельмина, трипсина и др.;

2) ЭВТ на грудную клетку (в течение 3 дней), а в последующем — электрофорез на грудную клетку с эуфиллином, хлоридом кальция, аскорбиновой кислотой, лидазой, трипсином и др.;

3) в стадии разрешения показана СВЧ-терапия и перкуссионный массаж (или вибромассаж).

Дезинтоксикационная терапия назначается с учетом токсикоза и эксикоза и включает реополиглюкин, глюкозу, альбумин и другие препараты, нормализующие КОС и водно-солевой обмен.

Симптоматическая терапия применяется в зависимости от выраженности тех или иных признаков, требующих лечения. С этой целью назначают жаропонижающие средства и сердечные препараты (строфантин, коргликон, дигоксин и др.).

Стимулирующую терапию назначают для повышения защитных сил организма и обязательно под контролем показателей клеточно-гуморального иммунитета. Для этого используют тимоген, тималин, тимозин и др.

Следует отметить существенные отличия при лечении пневмонии стафилококковой этиологии. Прежде всего назначают антибиотики, устойчивые к пенициллиназе и лактамазе, такие как гентамицин, рифампицин, оксациллин, метациллин. В комплексную терапию обязательно включают антистафилококковую плазму и антистафилококковый гамма-глобулин, а также необходимо проводить внутривенно капельно дезинтоксикационную терапию.

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Хронический бронхит — это хроническое заболевание, характеризующееся диффузным воспалительным поражением дыхательных путей с избыточной секрецией слизи в бронхиальном дереве и склеротическими изменениями в более глубоких слоях бронхиальной стенки, проявляющееся продуктивным кашлем, постоянными разнокалиберными хрипами в легких (в течение 3 месяцев), при наличии обострений не менее двух раз в год на протяжении двух лет. Морфологической основой гиперсекреции слизи служат гиперплазия бронхиальных желез и увеличение количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке бронхов.

Хронический бронхит в детском возрасте часто является признаком других хронических болезней легких (хроническая пневмония, муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки развития бронхов и легких), то есть вторичным. Как самостоятельное заболевание (первичный хронический бронхит) диагностируется при исключении вышеперечисленных факторов, чаще у детей старшего возраста и подростков.

Следует подчеркнуть, что нередко долгое время хронический бронхит имеет скрытое (латентное) или малосимптомное течение. В клинической практике диагноз ставят с учетом всей совокупности клинических и параклинических данных обследования конкретного больного.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Вследствие длительного малосимптомного течения хронического бронхита и позднего обращения больных к врачу судить об истинной распространенности этого заболевания не представляется возможным. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о более высокой распространенности хронического бронхита среди мужчин, представителей белой расы и низших социальных слоев населения, а также в старших возрастных группах. В популяционном исследовании, проведенном в одном из районов Манчестера, установлено, что в возрастной группе старше 45 лет распространенность ранее диагностированных обструктивных заболеваний легких составляет 30% (хронического бронхита — 15,4%, бронхиальной астмы — 7,3%, сочетания бронхита и бронхиальной астмы — 7,3%), а спирометрические признаки бронхиальной обструкции в виде снижения отношения ОФВ/ФЖЕЛ имеются у 26,4% обследованных. Результаты опроса и функционального исследования часто не совпадали: только 55,4% обследованным с функциональными признаками бронхиальной обструкции ранее был поставлен диагноз хронического бронхита, бронхиальной астмы или их сочетания. Кроме того, терапия бронхорасширяющими препаратами или глюкокортикоидами была проведена лишь 36,9% больным с функциональными критериями их потенциальной эффективности в виде гиперчувствительности дыхательных путей к метахолину или значительной обратимости обструктивного синдрома (Renwick D.S., Connolly M.J., 1996). Данные приведенного исследования указывают как на высокую распространенность обструктивных заболеваний легких, так и на то, что эти заболевания часто не диагностируются, а больные не получают необходимого лечения.

ЭТИОЛОГИЯ. Основными внешними факторами, с действием которых связывают развитие хронического бронхита, являются загрязнение воздушного бассейна, неблагоприятные социально-экономические и климатические условия, инфекционные факторы, пассивное курение и др.

Большое значение в развитии хронического бронхита придается не только активному, но и пассивному, или «принудительному», курению: в семьях курящих заболеваемость выше и среди некурящих членов семьи, особенно детей. В табачном дыме обнаружено более 4000 потенциально токсичных компонентов, входящих в состав газовой и корпускулярной фаз дыма. Корпускулярная фаза представляет собой фракцию дыма, элиминирующуюся при его прохождении через кембриджский фильтр с порами размером 0,1 мкм; она включает в себя воду, никотин и «смолу», состоящую из полициклических ароматических углеводородов, оказывающих канцерогенное действие, крезолов, фенола, никеля, кадмия, радиоактивного полония и др. В состав газовой фазы входят окись углерода, акролеин, окислы азота, синильная кислота, альдегиды, кетоны и др. Окись углерода увеличивает до 2—12% (в норме не более 1,5%) содержание в крови карбоксигемоглобина, являющегося объективным индикатором воздействия табачного дыма и хорошо коррелирующего с вредными последствиями курения. Установлена зависимость развития хронического бронхита от возраста начала курения, его интенсивности и продолжительности.

Загрязнение воздуха в результате поступления в атмосферу отходов современного производства, продуктов сгорания различных видов топлива, выхлопных газов неблагоприятно действует на ребенка. В жилых помещениях загрязнение воздуха обусловлено в основном курением и горением газа, особенно при плохой вентиляции. Известны тяжелые последствия острого массивного загрязнения воздуха (смог), вызывающего обострение хронического бронхита в основном у детей. Специальными исследованиями убедительно показана зависимость заболевания детей хроническим бронхитом от уровня загрязнения воздуха.

Климатические условия также оказывают влияние на распространенность и клинические проявления хронического бронхита. Существует связь между числом солнечных дней в году и распространенностью хронического бронхита: неблагоприятным считается сырой и холодный климат. Наблюдается также сезонность обострений хронического бронхита: чаще всего они возникают в холодное время года и при сырой погоде.

Роль инфекции как причины хронического бронхита рассматривается в нескольких аспектах. Прежде всего, отмечают этиологическое значение в развитии хронического бронхита острых вирусных бронхитов, протекающих с нарушением бронхиальной проходимости, в значительной мере обуславливающим хронификацию заболевания. Кроме того, частые и тяжелые бронхолегочные инфекции в детском возрасте также могут быть причиной хронического бронхита. Вирусная и микоплазменная инфекция нередко является причиной обострений хронического бронхита. При хроническом обструктивном бронхите отмечены преобладание респираторно-синцитиальных вирусов и длительная их персис-

тенция в сочетании со сниженными показателями клеточного иммунитета. Вирусные инфекции способствуют бактериальной суперинфекции и практически всегда сочетаются с бактериальным воспалительным процессом. Иногда обострения хронического обструктивного бронхита вызывают хламидии.

Поданным многочисленных исследований, в развитии инфекционного воспалительного процесса при хроническом бронхите ведущая роль принадлежит пневмококку и гемофильной палочке. Кроме того, при обострении хронического бронхита в мокроте часто обнаруживается *Moraxella* (прежнее название *Branhamella*) *catarrhalis*. На фоне нарушения мукоцилиарного транспорта и формирования резистентных штаммов микроорганизмов вследствие повторных курсов антибиотикотерапии при хроническом бронхите наблюдается колонизация бактерий в легких (обычно *H.influenzae*) или в ротоглотке (*M.catarrhalis*), а обострения болезни становятся следствием эндогенной реинфекции, сопровождаясь увеличением количества микроорганизмов в мокроте.

Клинико-генетические исследования свидетельствуют о достоверном преобладании отягощенной наследственности у больных хроническим бронхитом по сравнению со здоровыми детьми: в семьях больных бронхитом чаще встречаются родственники, страдающие хроническим бронхитом и бронхиальной астмой. Риск развития заболевания у потомков (особенно женского пола) значительно выше, если хроническим бронхитом болеет мать. Важная роль наследственных факторов в развитии хронического бронхита доказана близнецовым методом.

ПАТОГЕНЕЗ. Дыхательные пути подвергаются постоянным негативным внешним воздействиям, которым противостоят надежные механизмы защиты респираторного тракта. Как чрезмерные по интенсивности или продолжительности внешние воздействия, так и неполноценность механизмов защиты легких могут привести к развитию патологического процесса и определяют его своеобразие.

Первоначально вдыхаемый воздух очищается от значительной части содержащихся в нем взвешенных крупных и мелких частиц в полости носа, околоносовых пазухах и носоглотке, где он также согревается и увлажняется.

Важнейшую функцию очищения дыхательных путей от ингалированных частиц выполняет мукоцилиарная транспортная система. Она представлена ресничками клеток мерцательного эпителия, покрывающего дыхательные пути до респираторных бронхиол, и трахеобронхиальной слизи. Реснички мерцательного эпителия совершают координированные биения по направлению к гортани; время возврата ресничек в исходное положение примерно втрое больше времени биения. Частота биения ресничек снижается по мере уменьшения диаметра дыхательных путей, что обеспечивает различия в скорости движения слизи. На уровне трахеи частота биения ресничек составляет около 1000 в минуту. Механизмы контроля вегетативной нервной системой работы ресничек неизвестны, но на их активность оказывают влияние многие вещества: катехоламины, метилксантины, ацетилхолин, гистамин, никотин, про-

стагландин Е увеличивают активность ресничек, а блокаторы бета-адренорецепторов, М-холиноблокаторы, повышенные концентрации кислоты — уменьшают. Активность ресничек зависит также от температуры, влажности и рН среды.

Бронхиальную слизь продуцируют бронхиальные железы, которые находятся в подслизистом слое трахеи и бронхов (т.е. в дыхательных путях, имеющих слой хрящевой ткани), бокаловидные клетки эпителия дыхательных путей, число которых сокращается с уменьшением калибра последних, и секреторные клетки Клара (количество их возрастает в дистальном направлении), продуцирующие бронхиальный сурфактант.

По современным представлениям, бронхиальная слизь имеет двухслойное строение. Более глубокий перифилиарный слой слизи (золь-слой) представляет собой жидкость, содержащую электролиты, лизоцим, иммуноглобулины, альфа-1-антитрипсин, антихимотрипсин, альбумин, гликопротеины и очень мало липидов; в нем совершают движения реснички мерцательного эпителия. Поверхностный желеобразный гель-слой движется по поверхности золь-слоя против силы тяжести по направлению к гортани под действием биения ресничек, касающихся этого слоя своими кончиками, на которых имеются небольшие коготки. В итоге образуется постоянно обновляющийся подвижный фильтр, играющий важную роль в очищении бронхов от ингалированных частиц. Гель-слой состоит из отдельных капель, размер которых увеличивается в более крупных бронхах; затем они сливаются, образуя потоки, спиралеобразно движущиеся к гортани со скоростью 4—10 мм/мин. Транспорт частиц из альвеол на мукоцилиарный эскалатор осуществляется альвеолярным сурфактантом, который в результате компрессии во время выдоха выталкивается из альвеол. Сурфактант, смешиваясь с бронхиальной слизью, влияет на ее свойства, обеспечивает антибактериальную и иммуносупрессивную активность слизи.

Секретция слизи трахеобронхиальными железами находится под контролем вегетативной нервной системы, осуществляемой через блуждающий нерв, который стимулирует их опорожнение.

В функционировании мукоцилиарного эскалатора большое значение имеют вязкоэластические свойства гель-слоя слизи, которые зависят от ее состава и соотношения составляющих компонентов. Структурной основой гель-слоя являются кислые и нейтральные гликопротеины с большой молекулярной массой (муцины). Они имеют длинную центральную белковую часть и боковые углеводные цепи, которые связывают молекулы гликопротеинов с образованием ячеистой сети. В гликопротеиновую основу бронхиальной слизи встроены также молекулы иммуноглобулинов, что обеспечивает стабильность гель-слоя и его способность фиксировать микроорганизмы.

Муцины продуцируются бокаловидными клетками, слизистыми и серозными клетками бронхиальных желез. Слизистые клетки выделяют секрет с высокой концентрацией кислых гликопротеинов; они стимулируются агонистами бета-адренорецепторов. Серозные клетки выделяют жидкий секрет, содержащий лизоцим, лактоферрин и нейтральные гликопротеины; они стимулируются агонистами альфа-адренорецепторов.

В бронхиальной слизи здоровых детей преобладают кислые сиаломуцины, а содержание кислых сульфомуцинов и нейтральных муцинов невелико. Кроме муцинов и иммуноглобулинов в состав бронхиальной слизи входят сывороточные белки, фосфолипиды сурфактанта, нуклеиновые кислоты, ферменты, электролиты, остатки клеток (спущенный эпителий, альвеолярные макрофаги, полиморфно-нуклеарные лейкоциты).

Защитные свойства бронхиальной слизи обусловлены ее барьерной функцией, способностью связывать и транспортировать микроорганизмы. Кроме того, антибактериальная и противовирусная активность слизи связана с содержащимися в ней компонентами комплемента, лизоцимом, лактоферрином, так называемыми неиммунными опсонинами типа фибронектина и сурфактанта.

Важную роль в защите респираторного тракта играет секреторный иммуноглобулин А (SlgA), отличающийся от сывороточного IgA наличием «секреторного компонента», связывающего две молекулы IgA (образуется димер) и обеспечивающего устойчивость SlgA к действию протеолитических ферментов. Обнаружен фермент, разрушающий IgA (IgA-специфическая протеаза), который секретируют 100% выделенных и исследованных на данную функцию штаммов *S.pneumoniae* и 98% штаммов *H.influenzae*, что в значительной мере обуславливает патогенность этих бактерий. IgA синтезируют плазматические клетки, концентрирующиеся вокруг бронхиальных желез, поэтому содержание IgA в бронхиальной слизи значительно выше в проксимальных отделах бронхиального дерева. Обнаружена антителоспецифичность IgA в отношении некоторых бактерий и вирусов.

Легкие рассматриваются как иммунокомпетентный орган, имеющий собственную (бронхоассоциированную) лимфоидную ткань, представленную лимфоидными узелками в крупных и средних бронхах и скоплениями лимфоидных клеток в дистальных отделах бронхиального дерева. Клеточную защиту легких осуществляют альвеолярные макрофаги и нейтрофилы.

Важное место в нормальном функционировании легких занимают сбалансированные системы различных веществ, обладающих биологической активностью (катехоламины, ацетилхолин, гистамин, серотонин, кинины, простаноиды, NO и т.д.), регулирующих бронхиальный и сосудистый тонус, влияющих на сосудистую проницаемость и участвующих в воспалительных реакциях. Большую роль играют также вегетативная нервная система, центральные механизмы регуляции дыхания, сосудистая система легких, интерстициальная ткань, грудная клетка и дыхательные мышцы, обеспечивающие в совокупности адекватный газообмен, терморегуляцию, поддержание кислотно-основного равновесия и выполняющие другие важные функции.

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа при хроническом бронхите обнаружено повышенное содержание нейтрофилов, коррелирующее с выраженностью бронхиальной обструкции. Однако ранее установлено, что при хроническом бронхите клеточный состав разных порций лаважной жидкости различен: в первой порции (бронхиальный лаваж) значительно увеличено содержание нейтрофилов, а в последующих (аль-

веолярный лаваж) уменьшается количество нейтрофилов и эозинофилов и возрастает содержание макрофагов и лимфоцитов. В слизистом и подслизистом слоях бронхов при хроническом бронхите преобладает инфильтрация мононуклеарными клетками. С помощью иммуногистохимических методов в биоптатах слизистой оболочки сегментарных бронхов при хроническом обструктивном бронхите выявлено достоверное повышение количества Т-лимфоцитов (CD3) и макрофагов (CD68) по сравнению с хроническим необструктивным бронхитом. Воспалительные изменения при хроническом бронхите выявляются и в отсутствие активного инфекционного процесса, локализуясь в основном в слизистой оболочке бронхов и вокруг трахеобронхиальных желез и их протоков.

Клеточное воспаление формируется под влиянием хемотаксических стимулов. Наиболее активным хемотактантом для нейтрофилов, которым придается большое значение в патогенезе хронического бронхита, является интерлейкин-8 (ИЛ-8). Концентрация его оказалась значительно повышенной в бронхиальной слизи при хроническом обструктивном бронхите. Возможен также комплементзависимый хемотаксис клеток, поскольку табачный дым активизирует систему комплемента по альтернативному пути. Источником ИЛ-8 могут быть клетки бронхиального эпителия или альвеолярные макрофаги. В процессе воспаления происходит адгезия и миграция клеток через сосудистый эндотелий. У больных хроническим обструктивным бронхитом обнаружены повышение концентрации молекул адгезии в сыворотке крови и увеличение их экспрессии клетками эндотелия.

Рассматривается участие в патогенезе хронического бронхита и других цитокинов, определяющих межклеточные взаимоотношения, регулирующих воспалительную реакцию и процессы репарации. Клетки, участвующие в воспалении при хроническом бронхите, становятся источником веществ, обладающих биологической активностью, в том числе повреждающих ткани.

Характерными особенностями хронического бронхита являются структурная перестройка дыхательных путей и нарушение мукоцилиарного транспорта. Изменения слизистой оболочки дыхательных путей при хроническом бронхите характеризуются гиперплазией и метаплазией бокаловидных клеток, появлением участков плоскоклеточной метаплазии эпителия. Число бокаловидных клеток значительно увеличивается в центральных и периферических отделах бронхиального дерева. Клетки находятся в состоянии гиперфункции — переполнены муциновыми гранулами. В подслизистом слое бронхов выявляется значительная гиперплазия бронхиальных желез: возрастают их число и размеры, в основном за счет гиперплазии слизистых клеток. Гиперплазия и гиперфункция секретирующих элементов дыхательных путей проявляются увеличением количества бронхиальной слизи (гиперкриния) и изменением ее реологических свойств (дискриния) за счет изменения соотношения муцинов и других составляющих элементов, а также соотношения фаз золя и геля в сторону преобладания геля. Кроме того, наблюдается снижение как числа, так и активности клеток мерцательного эпителия, что в итоге

приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса; формируется так называемая мукоцилиарная недостаточность.

Табачный дым вызывает также нарушения бронхиальной проходимости. Повышение аэродинамического сопротивления дыхательных путей выявляется даже после одной выкуренной сигареты. Купирующее действие атропина указывает на холинергический механизм бронхоспазма.

Нарушение транспортной функции бронхиальной слизи сочетается с депрессией других механизмов защиты респираторного тракта: в бронхиальной слизи уменьшается содержание лизоцима и лактоферрина, снижается бактерицидная активность альвеолярных макрофагов, выявляется функциональная неполноценность нейтрофилов, при нарастании изменений в бронхиальном дереве уменьшается содержание в слизи SIgA. При хроническом бронхите обнаруживают нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета и фагоцитарной системе, прогрессирующие по мере эволюции заболевания, более выраженные при гнойном бронхите, сочетающиеся с часто рецидивирующим и торпидным его течением. Эти изменения рассматриваются как проявления вторичной иммунологической недостаточности.

Угнетение механизмов защиты респираторного тракта и формирование резистентных штаммов микроорганизмов вследствие частого использования антибиотиков способствуют колонизации патогенных для легких бактерий в ротоглотке или дыхательных путях. Обострения хронического бронхита возникают под влиянием причин, способствующих экзогенному или эндогенному реинфицированию бронхиального дерева. К таким причинам следует отнести вирусные респираторные инфекции, массивное воздействие поллютантов, переохлаждение, прием лекарственных средств, ухудшающих бронхиальный дренаж (наркотические и снотворные препараты, бета-адреноблокаторы и др.). При обострении хронического бронхита продукты жизнедеятельности микроорганизмов и формирующийся гнойный воспалительный процесс вызывают выраженное повреждение бронхиальных структур. Воспаление может распространяться на все слои стенок дыхательных путей и перибронхиальную ткань, особенно в бронхиолах вследствие отсутствия в них наружной оболочки (адвентиции). Последующее разрастание грануляционной ткани и формирующийся фиброз приводят к утолщению стенок дыхательных путей, деформации и сужению их.

При хроническом бронхите инфицирование бронхиального дерева вторично. Длительное время эпизоды бронхогенной инфекции могут быть редкими или отсутствовать, а патологический процесс постепенно прогрессирует под влиянием внешних причин, индуцирующих структурные и функциональные изменения в дыхательных путях.

Развитие обструктивного синдрома при хроническом бронхите обусловлено утолщением стенок дыхательных путей вследствие воспалительной клеточной инфильтрации, отека, разрастания грануляционной ткани, фиброзными изменениями со стенозированием или облитерацией бронхиол, гипертрофией мышечного слоя в ранних стадиях заболевания, бронхоспазмом, скоплением слизи в просвете дыхательных путей.

В поздних стадиях хронического обструктивного бронхита обнаруживают атрофические изменения в дыхательных путях: деструкцию и

атрофию хрящевых пластинок в бронхах, атрофию мышечного слоя в бронхиолах. Уменьшение жесткости каркаса дыхательных путей способствует их коллапсу. Клапанный механизм бронхиальной обструкции обусловлен также развитием эмфиземы легких.

При хроническом бронхите доминируют структурные изменения в дыхательных путях, формирующие необратимую (хроническую) бронхиальную обструкцию, но почти всегда имеет место более или менее выраженный обратимый ее компонент (гиперкриния, бронхоспазм, воспалительные изменения стенок бронхов и бронхиол).

Нарастание гиперреактивности бронхов при прогрессировании вентиляционных нарушений показано многими исследователями. Предлагается несколько возможных объяснений этого факта. Так, укорочению гладких мышц дыхательных путей может препятствовать жесткость хрящевого каркаса бронхов, которая при прогрессировании болезни снижается вследствие атрофии хрящевых пластинок. Уменьшение эластической тяги легочной ткани при эмфиземе легких также способствует большому сужению дыхательных путей при бронхоспазме.

По мере прогрессирования обструктивного синдрома при хроническом бронхите возникают нарушения газообмена в легких, формируется дыхательная недостаточность, вначале гипоксемическая, а затем смешанная. Основной причиной артериальной гипоксемии при хроническом бронхите является нарушение вентиляционно-перфузионных отношений. Вследствие обструкции дыхательных путей в легких появляются гиповентилируемые или полностью невентилируемые зоны и кровь, протекающая через эти отделы, недостаточно оксигенируется. В таких случаях фактором компенсации становится коллатеральная вентиляция через межальвеолярные анастомозы. Однако этот механизм не обеспечивает адекватную вентиляцию альвеол, так как в поступающем через анастомозы альвеолярном воздухе имеется избыток углекислого газа и снижено содержание кислорода. Прогрессирование бронхиальной обструкции с характерным для хронического бронхита преимущественным поражением нижних отделов легких, через которые протекает максимальный объем крови, сопровождается нарастанием артериальной гипоксемии. При физической нагрузке вентиляционно-перфузионные отношения могут улучшаться и гипоксемия уменьшается.

Закономерным исходом хронического обструктивного бронхита становится развитие прекапиллярной легочной гипертензии, обусловленной в основном вазоконстрикцией легочных артериол вследствие альвеолярной гипоксии.

МОРФОЛОГИЯ. Морфологическим отражением гиперсекреции слизи при хроническом бронхите служат гипертрофия и гиперплазия трахеобронхиальных желез наряду с увеличением числа бокаловидных клеток. Бронхиальные железы выделяют основной объем бронхиальной слизи. При хроническом бронхите отмечено значительное увеличение их объема, суммарной массы, расширение и изменение формы устьев. Увеличение бронхиальных желез при хроническом бронхите сопровождается изменением пропорции слизистых и серозных клеток в сторону значительного увеличения размеров и количества слизистых клеток.

Структурная перестройка слизистой оболочки проявляется увеличением числа бокаловидных клеток на всем протяжении бронхиального дерева. Характерным признаком гиперсекреции слизи является также то, что бокаловидные клетки при хроническом бронхите переполнены секретом, тогда как в норме муциновые гранулы обнаруживаются только у их основания.

К нарушению бронхиального дренажа приводят не только увеличение количества слизи и изменение ее реологических свойств, но и относительное уменьшение числа реснитчатых клеток. При хроническом бронхите отмечаются также участки плоскоклеточной метаплазии эпителия. Эти изменения приобретают еще большее значение в условиях обструкции бронхов и уменьшения площади их внутренней поверхности.

Толщина бронхиальных стенок при хроническом бронхите увеличивается в 1,5—2 раза на всем их протяжении за счет гиперплазии бронхиальных желез, расширения сосудов и отека подслизистого слоя, клеточной инфильтрации и участков склероза. При обострении воспалительного процесса отмечается клеточная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, а также лимфоидными и плазматическими клетками. Клеточная инфильтрация может наблюдаться во всех слоях бронхиальной стенки; в крупных бронхах она обычно поверхностная, в мелких (особенно при гнойном воспалении) возникает панбронхит.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. В анамнезе детей, больных хроническим бронхитом, отмечается наличие длительных (2—3 мес) обострений бронхита не реже двух раз в год за последние 2 года. Дети предъявляют жалобы на постоянный (до 9—10 мес) влажный кашель. Нередко имеется указание на активное и пассивное курение; концентрация бронхолегочных заболеваний в родословной больного, а также проживание в экологически неблагоприятных зонах.

В клинической картине заболевания наиболее характерным является респираторный синдром, который включает продуктивный кашель с выделением слизистой, слизисто-гнойной мокроты в период ремиссии и слизисто-гнойной или гнойной мокроты при обострении. Кашель сохраняется в период стойкого клинического благополучия, легко провоцируется изменением физико-химических свойств воздуха, психоэмоциональными факторами, физической нагрузкой, инфекцией.

При объективном обследовании у детей, больных хроническим бронхитом, отмечается бронхолегочный синдром в виде стойких, влажных разнокалиберных хрипов в легких (чаще диффузных) на фоне жесткого дыхания.

Очень часто выявляются симптомы хронической интоксикации разной степени выраженности, с периодическим повышением температуры тела до фебрильных цифр при обострении и до субфебрильных — в период ремиссии.

На рентгенограмме органов дыхания у детей, больных хроническим бронхитом, выявляется усиление бронхососудистого рисунка со стойкой деформацией локального или диффузного характера. При бронхоскопии у больных отмечается картина катарального, катарально-гной-

ного эндобронхита в период ремиссии и катарально-гнойного или гнойного — при обострении процесса. По данным бронхографии выявляется изменение хода бронхов, их просвета с расширением различной степени в дистальных отделах.

В общем анализе крови отмечается незначительный лейкоцитоз с признаками воспаления или отсутствие сдвигов в периоде ремиссии; лейкоцитоз нейтрофильного характера, увеличение СОЭ — при обострении. При исследовании мокроты наблюдается увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов, уменьшение числа макрофагов; снижение уровня секреторного иммуноглобулина А. Биохимическое исследование крови позволяет выявить диспротеинемию, гипогаммаглобулинемию и положительный С-реактивный белок. В бронхоальвеолярном лаваже повышено содержание альфа-1-антипротеазы, снижены поверхностно-активные свойства сурфактанта, повышено количество нейтрофилов, эозинофилов, снижено число альвеолярных макрофагов, лизоцима; положительные результаты бактериологического исследования с выделением преимущественно грамотрицательной микрофлоры. При исследовании функция внешнего дыхания выявляется смешанный характер нарушений с преобладанием обструктивных изменений легочной вентиляции.

Диффузный характер патологического процесса при хроническом бронхите отличает его от ограниченных заболеваний органов дыхания (хроническая пневмония, бронхоэктатическая болезнь, очаговые формы туберкулеза легких), при которых могут обнаруживаться дренажный эндобронхит соответствующей локализации, ограниченные очагом поражения изменения бронхов (при бронхографии) и инфильтративные или пневмосклеротические изменения легочной ткани. Наличие единичных цилиндрических бронхоэктазов при распространенном поражении дыхательных путей не противоречит диагнозу хронического бронхита.

Иногда довольно сложно различить хронический обструктивный бронхит и бронхиальную астму. Характерной особенностью последней является обратимость бронхиальной обструкции (спонтанная или в результате лечения). Бронхиальная гиперреактивность не может служить отличительным критерием бронхиальной астмы, так как отмечается и при хроническом бронхите. В клинической практике встречаются сочетания бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких.

ЛЕЧЕНИЕ. Успех лечения больных хроническим бронхитом в значительной степени обуславливается своевременным его началом. Особое значение при хроническом бронхите придается этиотропному лечению, дающему наибольший эффект. Все остальные виды терапии этой патологии, используемые в настоящее время, по сути являются симптоматическими.

Позитивное влияние оказывает прежде всего устранение внешних причин болезни в быту (в первую очередь пассивного курения), восстановление носового дыхания, санация очагов инфекции, в том числе в полости рта, так как кариес сопровождается колонизацией многих видов патогенных микроорганизмов.

Симптоматическая терапия хронического бронхита индивидуализируется с учетом основных синдромов болезни (активный воспалительный процесс, бронхообструктивный синдром, хроническая дыхательная недостаточность, легочная гипертензия) и направлена на устранение или уменьшение обратимых механизмов заболевания либо коррекцию нарушенных функций легких. Во многих случаях проводят непрерывную (базисную) терапию теми или иными препаратами. Наряду с этим на всех этапах лечения осуществляют восстановительную терапию (медицинская реабилитация), представляющую собой комплекс мероприятий, направленных на восстановление функциональной дееспособности больного и повышение качества жизни.

В большинстве случаев лечение проводят в амбулаторных условиях. Показаниями к госпитализации являются: 1) обострение заболевания с нарастанием дыхательных нарушений, несмотря на активное лечение в амбулаторных условиях; 2) острая дыхательная недостаточность; 3) развитие при хроническом бронхите острой пневмонии или спонтанного пневмоторакса; 4) появление или нарастание симптомов правожелудочковой недостаточности; 5) необходимость проведения диагностических манипуляций (бронхоскопия); 6) необходимость хирургического вмешательства с использованием наркоза.

Больным хроническим бронхитом рекомендуют сбалансированную диету с высоким содержанием витаминов. При хроническом бронхите может отмечаться гипоальбуминемия вследствие потерь белка с мокротой. На фоне артериальной гипоксемии нарушается всасывание белков, жиров и углеводов в кишечнике, а при недостаточности кровообращения отмечается также повышенная потеря альбумина через кишечник. Эти явления усугубляются при обострении заболевания и вынуждают прибегать иногда к трансфузии белковых гидролизатов. Углеводная нагрузка при хронической гиперкапнии может вызвать острый дыхательный ацидоз вследствие повышенного образования углекислого газа и сниженной чувствительности дыхательного центра. Поэтому показана высокая эффективность гипокалорийной диеты с ограничением углеводов, проводимой в течение 2—8 нед.

Показанием к антибактериальной терапии при хроническом бронхите служит активный бактериальный воспалительный процесс в бронхиальном дереве. Выбор антибактериального препарата зависит от конкретной клинической ситуации, позволяющей предположить этиологию обострения болезни. Оптимальным является использование антибиотика, специфически активного в отношении значимого инфекционного агента. Применение препаратов широкого спектра действия, подавляющих нормальную микрофлору, способствует оппортунистической колонизации резистентных грамотрицательных микроорганизмов в ротоглотке. Способ введения препарата (прием внутрь, парентеральное введение или в виде аэрозоля) определяется тяжестью обострения и способностью антибиотика создавать высокую концентрацию в тканях бронхов и в бронхиальной слизи при парентеральном введении или приеме внутрь. Клинический результат лечения, а не данные антибиотикограммы является основой для суждения о правильности выбора препа-

рата. При обострении хронического бронхита антибактериальную терапию следует сочетать с мерами, направленными на удаление инфицированного содержимого из дыхательных путей и нормализацию транспорта бронхиальной слизи. Следует отметить, что при хроническом бронхите эффективная антибактериальная терапия может стать причиной ухудшения выделения мокроты, так как снижение ее инфицированности сопровождается уменьшением муколитического действия бактериальных энзимов.

К антибиотикам, используемым для эмпирической терапии обострений хронического бронхита, предъявляется ряд требований: 1) эффективность в отношении основных возбудителей: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* (т.е. приходится назначать препараты широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов); 2) способность при приеме внутрь и парентеральном введении создавать достаточно высокий уровень в тканях бронхов и в бронхиальном секрете, превышающий минимальную пороговую концентрацию для основных возбудителей; 3) низкая частота резистентности к препарату; 4) хорошая переносимость антибиотика, низкая токсичность и низкий риск аллергических реакций; 5) отсутствие взаимодействия с другими препаратами, используемыми для лечения хронического бронхита (рифампицин ускоряет метаболизм теофиллина, а фторхинолоны и многие макролиды снижают клиренс теофиллина, повышая его концентрацию в крови).

К препаратам первого ряда при обострении хронического бронхита относятся аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин). Как и все бета-лактамы антибиотики, аминопенициллины хорошо переносятся и эффективны в отличие от бензилпенициллина в отношении не только пневмококков, но и гемофильной палочки. Амоксициллин предпочтительнее ампициллина, так как лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте и создает бактерицидный уровень в бронхиальной слизи. Результаты многолетнего использования этих препаратов свидетельствуют о довольно большой частоте устойчивости к ним гемофильной палочки. К другим недостаткам аминопенициллинов следует отнести высокий риск колонизации в ротоглотке грамотрицательных бактерий вследствие подавления ими нормальной флоры и большую частоту аллергических реакций. Важно отметить возможность перекрестных реакций гиперчувствительности немедленного типа всех бета-лактамов антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов, карбапенемов).

Чувствительность аминопенициллинов к бета-лактамазам преодолевается их комбинацией с ингибиторами бета-лактамаз. Используют комбинированные препараты амоксициллина с клавулановой кислотой (амоксиклав, аугментин) и ампициллина с сульбактамом (сулациллин). Эти препараты высокоактивны в отношении пневмококков и бета-лактамаз продуцирующих штаммов *H.influenzae* и *M.catarrhalis*.

К антибиотикам широкого спектра действия относятся цефалоспорины второго и третьего поколения, активные в отношении не только грамположительных, но и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе большинства бета-лактамаз продуцирующих штаммов гемофильной

палочки. Большинство препаратов этой группы вводится парентерально и может использоваться при тяжелом обострении хронического бронхита в условиях стационара. Таблетированный цефалоспорин второго поколения цефаклор успешно прошел сравнительную апробацию с амоксициллином при обострении хронического бронхита. Однако он в меньшей степени, чем амоксициллин, изменял состав нормальной орофарингеальной флоры, тем самым снижая риск колонизации и суперинфицирования грамотрицательными бактериями и дрожжевыми грибами.

Высокой эффективностью при инфекционных процессах в легких характеризуются макролиды. Их преимущества связаны со способностью создавать местную высокую концентрацию в тканях и проникать внутрь клеток, подавляя рост облигатных внутриклеточных паразитов (микоплазмы, легионеллы, хламидии), которые могут быть причиной обострений хронического бронхита. Эритромицин (первый из макролидов) имеет ряд недостатков: низкую стабильность в кислой среде и низкую биодоступность, необходимость многократного приема внутрь в течение суток, слабую активность в отношении гемофильной палочки, быстрое развитие резистентности. Новые макролиды (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин) лишены многих из этих недостатков. По-видимому, особо следует выделить азитромицин, который можно принимать 1 раз в сутки. После трехдневного курса лечения в дозе 500 мг в сутки концентрация его в тканях снижается очень медленно, сохраняясь на терапевтическом уровне в течение последующих 5—7 дней. Таким образом, трехдневный курс азитромицина сопоставим с десятидневным курсом кларитромицина. Новые макролиды воздействуют как на пневмококки и «атипичные» возбудители, так и на гемофильную палочку и *M. catarrhalis*. Высокий уровень их в тканях обеспечивает бактерицидный эффект. Эти препараты редко вызывают аллергические реакции. В большинстве случаев они преодолевают резистентность пневмококков к эритромицину. Новые макролиды можно отнести к препаратам первого ряда при обострении хронического бронхита.

При часто рецидивирующих гнойных формах хронического бронхита проводят иммуностимулирующую терапию, целесообразность которой обосновывается развитием вторичной иммунологической недостаточности. В качестве иммуностимуляторов при хроническом бронхите используют бронховаксом (содержит экстракты различных бактерий), рибомунил (содержит рибосомы основных возбудителей респираторных инфекций), продигиозан (бактериальный полисахарид), тимоген (синтетический аналог гормона вилочковой железы), экстракты пептидов вилочковой железы (тактивин, тимостимулин, туфтсин и др.) и пр. Иммуностимуляторы эффективны при различных формах иммунологической недостаточности (но не при нормально функционирующей иммунной системе), в связи с чем перед их назначением и в ходе лечения необходимо исследовать иммунологический статус больного.

При хроническом бронхите используют также биогенные стимуляторы (экстракт алоэ, ФиБС и т.д.) и адаптогены (пантокрин, корень женьшеня, китайский лимонник); следует считать показанной регулярную вакцинацию против гриппа.

Широкое распространение при лечении хронического бронхита получили методы эндобронхиальной санации (эндотрахеальные вливания горланным шприцем или трахеоинжектором, санация через катетер, вводимый в трахею через нос, санационные бронхоскопии), особенно эффективные при часто или непрерывно рецидивирующих формах гнойного бронхита и при формировании бронхоэктазов. Проведение курса эндобронхиальных санаций позволяет прервать череду обострений. Трансназальная фибробронхоскопия под местной анестезией хорошо переносится больными даже с тяжелыми нарушениями дыхания, которым во время процедуры можно проводить вспомогательную оксигенацию. Фибробронхоскопию осуществляют ежедневно. При этом возможна аспирация секрета из всех долевого и сегментарного бронхов с последующим их промыванием теплыми индифферентными растворами. Аспирация слизи и направленное введение муколитиков способствуют разрешению ателектаза в случае его развития у больного бронхитом.

При хроническом обструктивном бронхите проводят постоянную (базисную) терапию бронхоспазмолитиками с целью устранения бронхоспазма, имеющего место практически у всех больных, и повышения физической активности пациентов. Желательным результатом лечения бронхоспазмолитиками является достижение максимально возможной бронходилатации. При подборе доз или комбинации бронхоспазмолитиков обычно используют ступенчатый подход. Эффективность препарата (или определенных его доз) оценивают по результатам мониторинга функциональных показателей дыхания в ходе лечения. Следует отметить, что в далеко зашедших стадиях заболевания в стенках бронхов наблюдаются атрофические изменения, в том числе атрофия мышечного слоя, в связи с чем эффективность бронхоспазмолитиков уменьшается. Наряду с этим при нарушениях газообмена и с увеличением возраста больных повышается частота побочных реакций на препараты. Основанием для продолжения начатой терапии бронхорасширяющими средствами может служить только положительный клинический и функциональный результат лечения в отсутствие серьезных побочных эффектов.

Препаратами первой степени бронхоспазмолитической терапии являются антихолинергические средства. Они взаимодействуют с М-холинергическими рецепторами гладких мышц, секреторных клеток и тучных клеток, тем самым уменьшая выраженность бронхоспазма, оказывают защитное действие в отношении irritantов и ограничивают секрецию бронхиальной слизи. В условиях прогрессирования бронхиальной обструкции и гипертрофии мышечного слоя дыхательных путей возрастает значение так называемого базального бронхомоторного тонуса, обусловленного влиянием блуждающего нерва, что определяет высокую эффективность антихолинергических средств во всех стадиях хронического бронхита. Используемые в настоящее время антихолинергические препараты (ипратропиума бромид, окситропиума бромид, ипратропиума йодид, тиотропиума бромид), так называемые четвертичные аммониевые соединения, оказывают избирательное действие на М-холинорецепторы, плохо проникают через слизистую оболочку дыхательных путей и гематоэнцефалический барьер, чем выгодно отличаются от атропина, так как

лишены присущих ему побочных действий. По силе бронхорасширяющего действия М-холиноблокаторы при хроническом бронхите превосходят теофиллин и не уступают адреномиметическим средствам.

Комбинация М-холиноблокаторов с теофиллином может быть целесообразной, так как последнему кроме бронхорасширяющего присущи и другие позитивные эффекты при хроническом бронхите.

К побочным действиям М-холиноблокаторов относятся сухость во рту, першение в горле, кашель. Применение спейсеров уменьшает частоту побочных эффектов.

Препаратами второй ступени бронхоспазмолитической терапии при хроническом бронхите являются ксантины, из которых чаще всего используют теофиллин и водорастворимую смесь теофиллина с этилендиамином (эуфиллин, аминофиллин). Бронхорасширяющее действие теофиллина связывают с несколькими его эффектами: 1) он ингибирует фосфодиэстеразу, увеличивая внутриклеточный уровень циклической формы аденозинмонофосфата; 2) теофиллин блокирует аденозиновые рецепторы, становясь конкурирующим ингибитором действия аденозина; 3) введение препарата сопровождается повышением уровня циркулирующих катехоламинов. Важным аспектом действия теофиллина является его способность уменьшать выраженность клеточной воспалительной реакции в дыхательных путях, что позволяет рассматривать его в качестве средства патогенетической терапии. Теофиллин дает и другие позитивные эффекты при хроническом бронхите: 1) снижает давление в легочной артерии; 2) стимулирует активность ресничек мерцательного эпителия и увеличивает транспорт ионов и воды в просвет дыхательных путей, увеличивая толщину перилимфарного слоя бронхиальной слизи и тем самым улучшая бронхиальный клиренс; 3) независимо от бронхорасширяющего действия повышает вентиляционный резерв легких и физическую работоспособность за счет улучшения сократительной способности диафрагмы и других дыхательных мышц; 4) повышает активность дыхательного центра и потенцирует стимулирующее влияние на него гипоксии; 5) стимулирует выделение эндогенных глюкокортикоидов; 6) улучшает показатели газового состава крови в покое, при нагрузке и во время сна; 7) увеличивает фракцию выброса правого и левого желудочков; 8) оказывает диуретическое действие.

Тахифилаксия к теофиллину не возникает, и его можно использовать регулярно длительное время. При регулярном приеме теофиллина снижается неспецифическая гиперреактивность бронхов при хроническом бронхите. Сочетание регулярного приема теофиллина с адреномиметиками следует считать нецелесообразным, так как теофиллин потенцирует многие побочные эффекты адреномиметиков, возможно, за счет повышения уровня циркулирующих катехоламинов.

Основные проблемы, возникающие при лечении теофиллином, связаны с узким диапазоном терапевтической концентрации его в крови и вариабельной фармакокинетикой. Оптимальными считаются концентрации в пределах от 8 до 15 мкг/мл. В меньших концентрациях препарат малоэффективен, а в более высоких может быть токсичным. Обычно суточная доза теофиллина составляет от 5 до 10—12 мг/кг.

Безусловным преимуществом обладают препараты теофиллина длительного действия, обеспечивающие равномерную концентрацию его в крови в течение 12 или 24 ч и назначаемые соответственно 2 или 1 раз в сутки. Если препарат действует около 12 ч (теодур, теопэк, дулофиллин, ретафил и др.), то рассчитанную суточную дозу теофиллина делят на два приема (с интервалом 12 ч), а если около 24 ч (теодур-24, унифиллин, дилатран и др.), то суточную дозу назначают на один прием вечером.

Значение глюкокортикоидов как базисных средств при хроническом бронхите окончательно не установлено. В литературе имеются указания на их позитивное действие, подтвержденное объективной динамикой заболевания.

Важнейшим аспектом лечения хронического бронхита является улучшение бронхиального дренажа. Мукокинетического эффекта можно достичь различными способами и средствами. Бронхиальный клиренс зависит от проходимости дыхательных путей, поэтому бронхиальный дренаж улучшается на фоне эффективной терапии бронхоспазмолитиками. Транспорт мокроты зависит от активности ресничек мерцательного эпителия: адреномиметики и теофиллин стимулируют их активность, атропин — снижает, а импратропиума бромид — не изменяет.

Улучшение бронхиального дренажа может наступить в результате увеличения золь-слоя бронхиальной слизи, необходимого для нормального функционирования мерцательного эпителия. Этого можно достигнуть при обильном теплом питье. Отхаркивающие рвотно-рефлекторного (трава термопсиса, корень ипекакуаны, корень истода, терпингидрат и др.) и резорбтивного действия (калия йодид) стимулируют деятельность бронхиальных желез и увеличивают количество бронхиального секрета. Препараты рефлекторного действия в дозах, вызывающих легкую тошноту, усиливают секрецию бронхиальных желез и перистальтику бронхиальной мускулатуры. Принимать их нужно часто небольшими дозами, например настой травы термопсиса (0,8:200,0) по 1 десертной ложке каждые 2 ч. Калия йодид выделяется через слизистую оболочку бронхов и стимулирует бронхиальную секрецию. Его принимают в виде 3 %-го раствора по 1 десертной ложке через 3—4 ч, запивая большим количеством жидкости; после 5—6 дней приема нужно делать 2—3-дневный перерыв.

Для улучшения реологических свойств (вязкость, эластичность, ригидность) бронхиальной слизи назначают препараты муколитического и мукорегулирующего действия. Так, рекомбинантная ДНКаза оказалась высокоэффективным средством, улучшающим реологические свойства мокроты и спирометрические показатели. Рекомбинантная ДНКаза вызывает деполимеризацию полимеризованной ДНК (источником ее являются разрушенные нейтрофилы в гнойной мокроте), образующей комплексы с гликопротеинами бронхиальной слизи, вследствие чего повышаются ее вязкость и эластичность. Ацетилцистеин (мукозольвин, флуимуцил) уменьшает вязкость слизистой и слизисто-гнойной мокроты, разрывая дисульфидные связи гликопротеинов бронхиальной слизи за счет свободной сульфгидрильной группы. Кроме того, ацетилцистеин обладает антиоксидантными свойствами. Применяется в виде капсул или шипучих таблеток по 200—400 мг 3 раза в сутки, в виде аэрозоля 20 %-го раствора

по 3—5 мл 2—3 раза в сутки, а также при бронхоскопической санации. Ацетилцистеин снижает активность ресничек мерцательного эпителия бронхов, поэтому при аэрозольном его введении больным со сниженным кашлевым рефлексом возможны скопление в дыхательных путях и обратное движение образующейся жидкой слизи с появлением симптомов дыхательной недостаточности. Карбоцистеин (ринатиол, мукодин, муколекс, бронкатор) является мукорегулятором (нормализует соотношение муцинов в слизи за счет увеличения синтеза менее вязких кислых сиало-муцинов и уменьшения нейтральных муцинов) и, возможно, муколитиком. Стимулирует регенерацию слизистой оболочки бронхов и нормализует содержание в ней бокаловидных клеток. Применяется в виде 5 %-го сиропа по 10—15 мл 3 раза в сутки и в виде капсул по 375 мг (3—6 капсул в сутки). Препарат можно принимать длительное время.

Бромгексин (бисолвон) является муколитиком и мукорегулятором (стимулирует синтез сурфактанта альвеолоцитами II типа). Выпускается в таблетках по 4 и 8 мг (суточная доза 12—24 мг), в ампулах по 2 мл, содержащих 4 мг препарата, и во флаконах по 50 мл для аэрозольного введения (перед употреблением разводят дистиллированной водой; ингалируют по 4 мл 2—3 раза в день).

Амброксол (лазолван, сурбронк, амбросан) является активным метаболитом бромгексина, обладает таким же, но более сильным действием. Применяется в виде таблеток по 30 мг 2—3 раза в сутки и ампул по 1 мл (15 мг) для парентерального введения.

При лечении хронического бронхита целесообразно комбинировать препараты, стимулирующие бронхорею, и мукорегулирующие средства.

Детям с вязкой гнойной мокротой и несостоятельностью кашля, а также после аэрозольного введения отхаркивающих средств показан постуральный дренаж. Его выполняют 2 раза в день (утром и вечером) после приема бронхоспазмолитических и отхаркивающих средств. Через 20—30 мин после приема лекарств больной поочередно принимает положения, способствующие максимальному опорожнению от мокроты определенных сегментов легких в результате действия силы тяжести и перемещению ее к кашлевым рефлексогенным зонам. В каждом положении больной вначале выполняет 4—5 глубоких медленных дыхательных движений, выдыхая через сжатые губы. Затем после медленного глубокого вдоха положение выдоха достигается трех- или четырехкратным несильным покашливанием (тоже 4—5 раз). Для эффективного дренирования нижних отделов легких туловище должно находиться под углом 30—45° к полу. Хороший результат достигается при сочетании дренажных положений с различными методами вибрации грудной клетки над дренируемыми сегментами или ее компрессией руками на выдохе. Противопоказаниями к применению постурального дренажа являются кровохарканье и возникновение во время процедуры значительной одышки или бронхоспазма.

При необходимости проводят восстановительное лечение, которое включает в себя различные методы физиотерапии, массаж, санаторно-курортное лечение, лечебную физкультуру, психотерапию. Комплекс воздействий индивидуализируют с учетом фазы заболевания и выраженности функциональных нарушений.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПНЕВМОНИЯ

Хроническая пневмония — это хронический неспецифический бронхолегочный процесс, имеющий в основе необратимые морфологические изменения в виде деформаций бронхов и пневмосклероза в одном или нескольких сегментах и сопровождающийся рецидивами воспаления в легочной ткани и/или в бронхах.

По существу аналогичное определение в настоящее время дают и терапевты. Считают, что под хронической пневмонией следует понимать рецидивирующий ограниченный воспалительный процесс в легких инфекционной этиологии, являющийся следствием неразрешившейся острой пневмонии (Л.Н. Царькова, 2000).

Термин «хроническая пневмония» введен Bayle в 1810 г., указавшим, что крупозная пневмония может принимать длительное течение и сопровождаться развитием соединительной ткани.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Хроническая пневмония — нередкий диагноз в педиатрической практике. Однако данные о распространенности хронической пневмонии неоднозначны, что обусловлено различным пониманием этого заболевания на протяжении всей истории его изучения. До последнего времени нет единого и четкого понимания и трактовки этого заболевания. Прежде всего это касается соотношения хронического бронхита и хронической пневмонии. Однако и сегодня диагноз хронической пневмонии закономерен. Поданным Н.Н. Розиновой и С.Ю. Каганова (1995), распространенность хронической пневмонии в ряде районов Москвы составляет 0,45 на 1000 обследованных детей. Аналогичны показатели распространенности этой болезни в Санкт-Петербурге — 0,5 на 1000 детей (Т.Н. Погорелова, И.Е. Малышева, 1988).

По материалам терапевтических клиник, в структуре хронических неспецифических заболеваний легких случаи хронической пневмонии составляют от 1—2% до 3—5 % (Л.Н. Царькова, 2000).

Обычно хроническая пневмония начинается с острой пневмонии, перенесенной, как правило, в раннем детском возрасте. По некоторым данным, признаки хронической пневмонии у 80—85% больных появляются в первые 3 года жизни вслед за перенесенной острой пневмонией. Известно, что в раннем детском возрасте, в период наиболее интенсивного роста и дифференцировки легких необратимые морфологические изменения в легочной ткани могут формироваться в чрезвычайно короткие сроки.

ЭТИОЛОГИЯ. Хроническая пневмония — полиэтиологическое заболевание. В мокроте и аспирате бронхов у этих больных в последние годы чаще всего варьируют гемофильная палочка (60—70%) и пневмококк (20—30%), а при тяжелых гнойных поражениях — *Pseudomonas aeruginosa*.

В последние годы в развитии хронической пневмонии придается особое значение вирусной инфекции. В серологических исследованиях было установлено, что при обострении болезни у 75% больных в 4 раза и более повышаются титры антител к вирусам гриппа А2, у 20% — к ви-

русу гриппа В, реже — к вирусам парагриппа и аденовирусам. Кроме того, считают, что респираторные вирусы и особенно РС-вирусная инфекция играют роль не только в обострении процесса, но их длительная персистенция может быть основной причиной хронического бронхолегочного заболевания.

Переходу острой пневмонии в хроническую способствуют многие факторы. Большое значение при этом придается тяжести перенесенной пневмонии, особенностям ее течения, локализации процесса. Обращает внимание, что только сегментарные (полисегментарные, лобарные) пневмонии могут иметь в исходе хронический бронхолегочный процесс, в то же время в результате мелкоочаговой пневмонии хроническая пневмония обычно не формируется.

Существует мнение, что в происхождении повторных вспышек воспалительного процесса в области перенесенной ранее пневмонии большую роль играет поражение бронхиального дерева (локальный хронический бронхит), которое ведет к местному нарушению очистительной функции бронхов.

Хроническое воспаление легких у детей может быть следствием аспирации инородного тела. Закупорка бронха, нарушение бронхиальной проходимости приводят к ателектазам, застою бронхиального содержимого, его дальнейшему инфицированию и формированию бронхоэктазов. Необратимые структурные изменения в легких при этом могут возникнуть в очень короткие сроки. Даже при относительно быстром удалении инородного тела возможно формирование хронического воспалительного процесса.

Переход острой пневмонии в хроническую в значительной степени зависит от адекватности терапии. Большое значение имеют преморбидный фон ребенка, особенности его иммунного статуса. Especialного внимания заслуживает роль пороков развития бронхолегочной системы в формировании хронической пневмонии. У значительной части больных детей хроническая пневмония является следствием инфицирования пороков развития легких и бронхов. По имеющимся данным, у 8—10% детей с хронической пневмонией выявляются пороки развития.

В последние годы все чаще поднимается вопрос о значении генетических факторов в формировании хронических воспалительных заболеваний легких. Известно, что родственники больных хроническим бронхитом в 3 раза чаще страдают легочной патологией.

В последние годы появились сообщения о врожденном нарушении мукоцилиарного клиренса у больных хронической пневмонией. Установлены по крайней мере 3 типа нарушений движений ресничек: их неподвижность, асинхронное колебание и повышенная подвижность. Этим вариантам соответствуют определенные ультраструктурные изменения. Это позволило обозначить указанные нарушения термином синдром дисфункции ресничек, или первичная цилиарная дискинезия. Клинические признаки данного синдрома в виде хронических поражений верхних и нижних дыхательных путей и легких появляются уже в раннем возрасте. Таким образом, описанный врожденный дефект самоочищения бронхов может стать причиной неблагоприятного течения пневмонического процесса и формирования хронической пневмонии.

В качестве причины хронизации бронхолегочных процессов у детей следует упомянуть о первичной иммунной недостаточности, которая по некоторым данным встречается у 2—5% больных с заболеваниями органов дыхания.

ПАТОГЕНЕЗ. В патогенезе хронической пневмонии рассматривают ряд факторов: вирусное поражение дыхательного аппарата; предшествующие острой пневмонии хронические бронхолегочные заболевания, особенно обструктивные; хронические воспалительные процессы верхних дыхательных путей и околоносовых пазух; инволютивные изменения легких; ожирение; профессиональные вредности; загрязнение атмосферы; курение; неблагоприятные климатические условия.

Большую роль играют поздно начатое и неадекватное лечение острого воспаления; вирулентность инфекционного фактора; состояние иммунной системы макроорганизма.

Так, имеются сообщения о выраженном первичном дефиците в системе Т-лимфоцитов при часто рецидивирующей пневмонии у детей, о вторичном дефиците в этой системе при хронической пневмонии у взрослых, о дефиците гуморального иммунитета, проявляющемся снижением уровня либо всех классов сывороточных иммуноглобулинов (Ig), либо только IgA.

В ряде исследований выявлены аутоантитела к легочной ткани при хронической пневмонии и показано пульмоноцитотоксическое действие противолегочных антител. В развитии аутоиммунизации при хронической пневмонии не исключается роль микроба, так как показана общность антигенных детерминант ткани легкого и некоторых микроорганизмов, выделенных из бронхиального секрета больных.

При хронической пневмонии значительно изменяются и некоторые факторы общей неспецифической реактивности: уменьшается уровень сывороточного комплемента, снижается фагоцитарная активность нейтрофилов.

Большую роль в патогенезе хронической пневмонии играет местный иммунитет бронхолегочной системы: секреторный иммуноглобулин А (SIgA), альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, поступающие в просвет альвеол из кровяного русла, альвеолоциты II типа. Дефекты местного иммунитета проявляются уменьшением уровня SIgA, снижением фагоцитарной активности макрофагов, уменьшением секреции протеолитических ферментов нейтрофилами.

Нарушения в системе местного иммунитета при хронической пневмонии раскрывают патогенетическое значение предшествующей бронхолегочной патологии, так как известны снижение уровня SIgA в мокроте при существующем в течение многих лет хроническом бронхите и глубоких нарушениях дыхания.

Развитие хронического воспалительного процесса в бронхах при хронической пневмонии объясняется резким нарушением функции структурно измененных бронхов (*рис. 14*). Помимо нарушения основной вентиляционной функции бронхов, в пневмосклеротическом участке легкого резко нарушается их самоочищение. В деформированных бронхах умень-

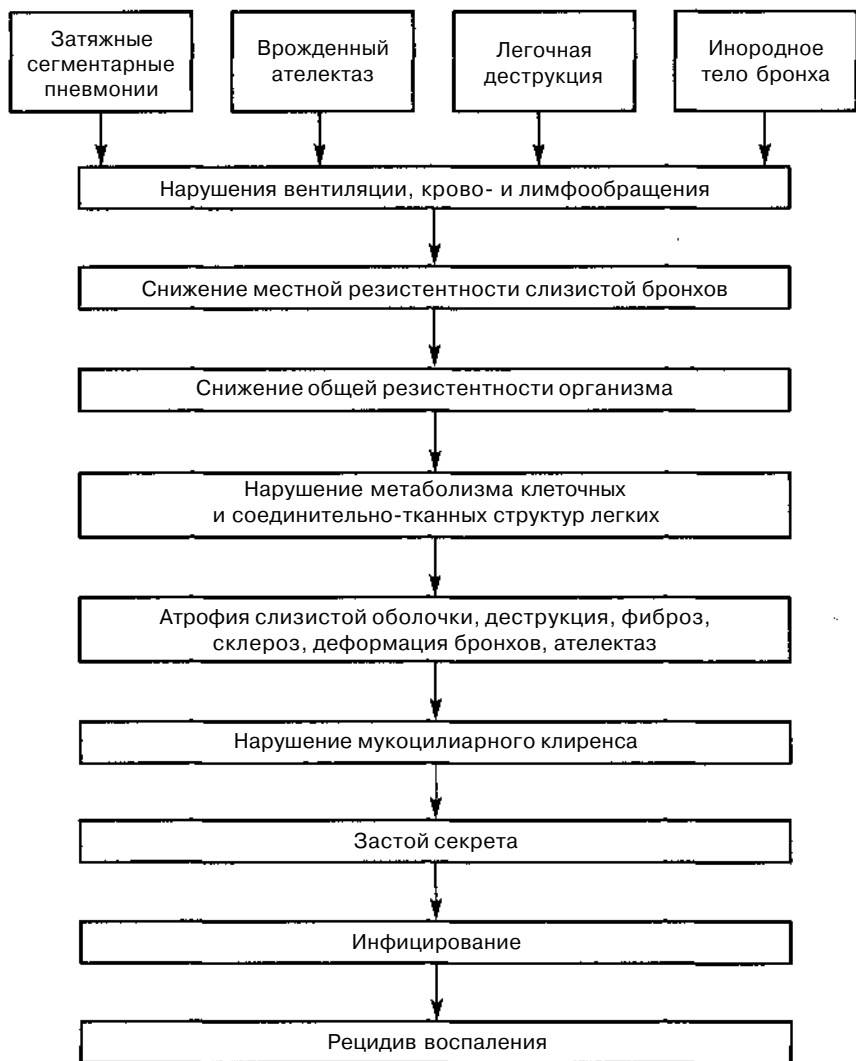


Рис. 14. Схема патогенеза хронической пневмонии

шается площадь функционирующих реснитчатых полей, что в сочетании с гиперсекрецией слизи, связанной с увеличением числа бокаловидных клеток, и повышенной активностью слизистых желез приводит к застою бронхиального секрета. Резкие структурные изменения бронхов нарушают бронхиальный динамизм при дыхании, что увеличивает патологическую гиперсекрецию бронхов и снижает их дренажную функцию.

Описанные факторы способствуют инфицированию пораженных отделов бронхиального дерева и развитию в них воспалительного про-

цесса, который при стойких бронхитических изменениях становится хроническим. Следует подчеркнуть, что в хронификации воспалительного процесса в бронхах ведущую роль играют лишь те структурные изменения бронхиального дерева или та их локализация, которые приводят к нарушению оттока и застою бронхиального секрета. Это доказывается редкостью хронического воспаления при верхнедолевых туберкулезных поражениях у детей, когда хороший отток бронхиального секрета компенсирует его гиперсекрецию. Чем больше бронхиальных ветвей расширено и чем выраженнее бронхоэктазы, тем хуже отток бронхиального секрета. При бронхиальных деформациях, без выраженного расширения, особенно при стенозе и облитерации бронхов, возможность застоя бронхиального секрета значительно уменьшается, в связи с чем и воспалительные изменения в бронхах выражены нерезко или даже отсутствуют. Примером этому могут служить пневмосклерозы средней доли и язычковых сегментов.

Электронно-микроскопические исследования биоптата слизистой оболочки бронхов, проведенные в нашей клинике, выявили редукцию реснитчатого аппарата, диффузное повреждение цитомембран, уменьшение плотности расположения ресничек. На свободной от ресничек поверхности наблюдалось образование микроворсинок. Во многих случаях отмечались многослойность мембран и отслоение мембран от аксоном. Часто встречалось объединение нескольких аксоном одной общей мембраной. Повреждение динеинового аппарата наблюдалось редко и не носило диффузного характера. Однако, несмотря на отсутствие дефекта динеиновых ручек — основных носителей активности движения ресничек, подвижность последних у больных хронической пневмонией была нарушена (вторичная цилиарная дискинезия). Было установлено, что имеется определенная зависимость ультраструктурных изменений ресничек и их функциональной способности от активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе. У детей с гнойным эндобронхитом эти нарушения были более значительными, нежели при катаральном воспалении. Снижение функциональной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов нарушает мукоцилиарный транспорт и является фактором, способствующим упорному течению воспалительного процесса в бронхолегочной системе. Формирование и течение хронического воспалительного процесса во многом связывают с состоянием местного иммунитета трахеобронхиального дерева.

Состояние местного иммунитета трахеобронхиального дерева в значительной мере отражает уровень иммуноглобулинов в бронхиальном секрете и прежде всего SIgA, определяющих по существу защитные силы слизистой оболочки респираторного тракта.

Проведенные исследования показали, что имеется определенная зависимость уровня иммуноглобулинов в бронхиальном секрете от характера воспаления слизистой оболочки бронхов. У больных хронической пневмонией при катаральном эндобронхите отмечено повышение содержания SIgA, IgG и IgE, а также числа IgA-, IgE- и IgD-содержащих клеток (по сравнению с больными, у которых слизистая оболочка видимых отделов бронхов не была изменена).

У больных с гнойным эндобронхитом уровень IgG повышен в еще большей степени при низких значениях SelgA и числа IgA-содержащих клеток, а иногда наблюдались и нулевые значения SelgA.

В связи с полученными данными высказано предположение о том, что катаральное воспаление способно стимулировать местный синтез IgA, в то время как при тяжелом гнойном процессе вследствие значительного повреждения эпителия слизистой оболочки бронхов локальный синтез IgA подавляется. Однако не представляется возможным полностью исключить то обстоятельство, что нулевые значения SelgA могут быть не следствием воспаления, а его основой. Иными словами, речь может идти о первичном локальном иммунодефиците, определяющем возникновение и тяжесть течения воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

Установлено, что неспецифические факторы защиты слизистой оболочки трахеобронхиального дерева у детей с хронической пневмонией сохранены на достаточно высоком уровне.

Хронический воспалительный процесс в бронхах реализуется и поддерживается бактериальной флорой, ее постоянно находят при хронической пневмонии.

МОРФОЛОГИЯ. Морфологическим субстратом хронической пневмонии является очаговый пневмосклероз. При этом происходят изменения в респираторной ткани, региональных бронхах, сосудах, нервах и строме легких. Пневмосклероз не ограничивается какой-либо одной структурой легкого. Обычно процесс развивается во всех его элементах, **составляющих сегмент как основную анатомо-функциональную единицу легкого. Склерозирование захватывает как дистальные отделы бронхов, так и перибронхиальные ткани. Воспалительный процесс в бронхах,** начинаясь со слизистой оболочки, постепенно захватывает все слои стенки, вызывая метаплазию эпителия, полипоз, распространенные воспалительные инфильтраты, изъязвления, разрушение эластических и мышечных структур и хрящевых колец. В результате развивается склероз в стенках бронха и в перибронхиальном пространстве.

Выделяют 3 группы изменений при хронической пневмонии у детей: 1) хронический бронхит и бронхоэктазы с эмфиземой легких; 2) хронический бронхит и бронхоэктазы с ателектазами; 3) хронический бронхит и бронхоэктазы со склеротической деформацией легкого.

Нарушение бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхиальных разветвлений характерно для пневмосклероза при хронической пневмонии. Однако по мере развития перибронхиального склероза могут оказаться сдавленными бронхи более крупного калибра.

Помимо нарушения бронхиальной проходимости для хронической пневмонии типичны бронхиальные деформации, представляющие собой стойкие изменения бронхиального просвета. К ним относятся сужения бронхов, вызванные гипертрофией слизистой оболочки, а также их расширения до бронхоэктазов. Последние обусловлены поражением всех слоев бронхиальной стенки — панбронхитом.

В расширенных участках бронхов определяется скопление слизи, десквамированного эпителия, лейкоцитов. Кроме гиперплазии слизистой оболочки бронхов, наблюдается метаплазия ее эпителия в плоский, а в отдельных участках — ее атрофия.

Поражение сосудов легких также постоянный морфологический признак при хронической пневмонии. В первую очередь страдает мелкая капиллярная сосудистая сеть. Сосуды испытывают сжимающее влияние как склеротических периваскулярных процессов, муфтообразно охватывающих сосуд, так и эмфизематозных альвеол в участках дисателектаза. Вместе с ним образуются изменения в самой сосудистой стенке: возникает очаговый или диффузный фиброз интимы и уменьшается просвет сосуда. Дальнейшее разрастание интимы приводит к возникновению перемычек, разделяющих просвет сосуда на 2 или 3 канала (перекалибровка). В стенке сосуда развивается избыточное количество эластической ткани, замещающей собой мышечный слой (эластоз стенки сосудов).

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Дети, больные хронической пневмонией, имеют в анамнезе перенесенную острую, часто тяжелую, пневмонию, которая обычно расценивается как основа формирования хронического процесса. Анамнестические данные свидетельствуют о повышенной респираторной заболеваемости: дети часто болеют ОРВИ, бронхитом, нередко с обструктивным компонентом, иногда переносят повторные пневмонии, которые, по-видимому, являются обострениями хронической пневмонии.

Существуют достаточно постоянные симптомы, позволяющие заподозрить хроническую пневмонию.

К ним в первую очередь относятся кашель, выделение мокроты и стойкие хрипы в легких. Кашель у детей с хронической пневмонией является одним из важных признаков тяжести и активности воспалительного процесса в легких. Объем поражения как основной показатель тяжести хронической пневмонии тесно коррелирует с интенсивностью кашля. При поражениях в пределах сегментов одной доли (однодолевые, односторонние поражения) кашель у детей вне обострения бывает редким, непостоянным, обычно по утрам, с незначительным отделением мокроты, часто в виде отдельных плевков. В некоторых случаях при поражениях 1—2 сегментов кашель бывает лишь при обострении.

Более распространенные поражения — двухдолевые односторонние и особенно двусторонние вызывают более постоянный кашель, иногда со значительным количеством мокроты.

Однако и в этих случаях интенсивность кашля и количество отделяемой мокроты могут быть очень различными. Локализация процесса наряду с объемом поражения также влияет на кашель. Так, нижнедолевые поражения, особенно левого легкого, имеют значительно большие клинические проявления, включая кашель и отделение мокроты, чем при локализации в сегментах средней доли и языка.

Кашель при хронической пневмонии может быть сухим или влажным. Сухой кашель нередко возникает в начале обострения болезни, вызванного ОРВИ, а в дальнейшем он становится влажным.

Упорный, преимущественно сухой кашель наблюдается у детей первых лет жизни, имеющих, кроме хронической пневмонии, очаги хронического и/или рецидивирующего воспаления в ротоносоглотке (аденоиды, тонзиллит, гайморит, назофарингит). Обострение воспаления в этих очагах сопровождается сухим кашлем, а отделяемое из носоглотки родители больного нередко принимают за мокроту из легких. На самом деле мокроты немного, и ребенок ее заглатывает. Сухой, приступообразный кашель наблюдается у детей с хронической пневмонией, осложненной бронхообструктивным синдромом. В остальных случаях у больных хронической пневмонией преобладает влажный «продуктивный» кашель.

Как уже упоминалось, количество отделяемой мокроты может быть очень различным, тесно коррелируя с интенсивностью кашля. Спонтанное выделение мокроты не всегда отражает истинное ее количество даже у старших детей, и лишь позиционный дренаж позволяет добиться ее максимального отхождения.

Характер мокроты также меняется и зависит от тяжести хронической пневмонии и фазы заболевания.

При обширных поражениях в фазе обострения мокрота обычно бывает гнойной или слизисто-гнойной, а в ремиссии — чаще слизисто-гнойной. При поражениях в пределах одной доли мокрота бывает ели¹зистой или слизисто-гнойной в зависимости от фазы болезни. Наиболее точно о характере мокроты можно судить по данным бронхоскопии.

Кровохарканье отмечается крайне редко. Появление крови в мокроте заставляет прежде всего заподозрить наличие бронхоэктазов и провести бронхологическое обследование больного.

У больных хронической пневмонией отмечаются различные деформации грудной клетки: чаще всего уплощение или западение грудной стенки на стороне поражения, иногда грудная клетка имеет бочкообразную форму, наблюдается выбухание в области грудины. Эти виды деформаций встречаются главным образом у больных с распространенным процессом, протекающим с синдромом бронхиальной обструкции.

Одним из характерных клинических признаков бронхоэктазии считается утолщение ногтевых фаланг пальцев («барабанные палочки»). Встречается так называемая гипертрофическая остеоартропатия (синдром Пьера Мари—Бамбергера). Однако следует подчеркнуть, что при современном течении хронической пневмонии гипертрофическая остеоартропатия наблюдается очень редко. Утолщение ногтевых фаланг пальцев обнаруживается только у некоторых больных с распространенными бронхоэктазами и активно текущим гнойным эндобронхитом. Более того, при наличии у больного выраженного утолщения ногтевых фаланг пальцев врачу следует подумать в первую очередь о развитии таких заболеваний, как поликистоз легких, муковисцидоз, фиброзирующий альвеолит, нежели о наличии хронической пневмонии.

Перкуторные изменения при хронической пневмонии многообразны: над патологически измененными участками легких перкуторный звук укорочен, наряду с этим участки эмфизематозно вздутой легочной ткани обуславливают тимпанический оттенок перкуторного звука.

У больных хронической пневмонией с большим постоянством прослушиваются стабильные локализованные разнокалиберные влажные хрипы. Это один из самых характерных признаков хронической пневмонии, на который обычно ориентируются педиатры при постановке диагноза. Наряду с влажными хрипами у больных хронической пневмонией могут прослушиваться сухие хрипы. Они являются следствием нарушения бронхиальной проходимости вследствие воспалительного отека слизистой оболочки бронхов. При наличии крупных бронхоэктатических полостей дыхание над этой областью может иметь амфорический характер. В развитии и течении хронической пневмонии большую роль играет нарушение функции внешнего дыхания.

Вентиляционная недостаточность при хронических воспалительных заболеваниях легких формируется главным образом в результате нарушения биомеханики дыхания. Обструктивные нарушения при этом определяет бронхит. Воспалительный отек слизистой оболочки бронхов, накопление в их просвете патологического секрета, анатомическая деформация бронхиального дерева вызывают повышение трахеобронхиального сопротивления, нарушение бронхиальной проходимости. Изменение эластических свойств легочной ткани, ателектазы, плевральные процессы обуславливают рестриктивный тип дыхательных расстройств.

Клинические проявления дыхательной недостаточности (одышка и цианоз) встречаются лишь у больных с распространенными бронхоэктазами или деформирующим бронхитом.

При функциональных исследованиях выявляются обструктивные и рестриктивные вентиляционные сдвиги. Степень их выраженности зависит от распространенности патологического процесса.

Пневмотахографические исследования свидетельствуют, что у больных с распространенными бронхоэктазами (или деформирующим бронхитом) аэродинамическое сопротивление в 1,5–2 раза превышает возрастную норму. При визуальной оценке пневмотахограммы обращают на себя внимание формы кривой экспирации, которые были типа низкого плато или заостренно-вогнутыми, в то время как при нормальном или незначительно повышенном бронхиальном сопротивлении они имеют куполообразную или треугольную конфигурацию.

Следствием повышенного сопротивления дыхательных путей является снижение скоростных показателей дыхания. У больных с распространенным процессом резко снижается величина форсированного выдоха, индекс Тиффно, максимальная вентиляция легких (МВЛ); изменена структура легочных объемов: увеличен остаточный объем (ОО), уменьшена жизненная емкость легких (ЖЕЛ), увеличена доля остаточного объема в общей емкости легких (ОЕЛ). У тяжелобольных наблюдается гипоксемия.

У больных с локализованным процессом функциональные нарушения обструктивного типа незначительные и выявляются лишь в ряде случаев.

У больных хронической пневмонией нередко выявляются изменения сердечно-сосудистой системы. При клиническом обследовании обращает на себя внимание смещение границ относительной сердечной тупости в сторону патологически измененного легкого вследствие уменьшения

легочных сегментов, их сморщивания. Нередко прослушиваются систолический шум на верхушке, нечистый I тон. При тяжелых распространенных процессах может определяться акцент II тона на легочной артерии. У детей, страдающих хронической пневмонией, даже при распространенном поражении клинические проявления легочного сердца, как правило, отсутствуют. Однако специальные исследования свидетельствуют о том, что начальные проявления легочной гипертензии при хронических воспалительных заболеваниях легких возможны уже в детском возрасте.

В диагностике хронической пневмонии решающая роль принадлежит рентгенобронхологическому обследованию. Рентгенологическая картина хронической пневмонии характеризуется усилением и деформацией легочного рисунка, утолщением стенок бронхов. На рентгенограммах выявляется уменьшение фиброзно-измененных сегментов легкого. В период обострения процесса обнаруживается инфильтрация легочной ткани в области поражения.

В настоящее время в пульмонологической клинике для диагностики хронических заболеваний легких с успехом используется компьютерная томография, которая достаточно информативна для диагностики мешотчатых или смешанных бронхоэктазов. Однако в выявлении цилиндрических бронхоэктазов и более мелких бронхиальных деформаций этот метод по своим диагностическим возможностям уступает бронхографии.

Бронхография остается основным методом диагностики хронической пневмонии у детей. Определение характера, распространенности и локализации бронхиальных деформаций возможно лишь с помощью этого метода. При бронхографии у больных хронической пневмонией выявляются цилиндрические и/или мешотчатые бронхоэктазы. Иногда эктазия бронхов отсутствует, а отмечается деформация в виде различных выбуханий или втяжений. Бронхиальные стволы при этом искривлены, сближены, оголены. Это так называемый деформирующий бронхит.

Наиболее часто бронхиальные деформации обнаруживают в базальных сегментах левого легкого; нередко встречается сочетанное поражение базальных и язычковых сегментов.

Морфологические поражения бронхов сопровождается эндобронхиальными изменениями. Эндобронхит — облигатный признак хронической пневмонии у детей. Характер и выраженность эндобронхиальных изменений зависят от периода болезни, активности течения процесса, характера и распространенности морфологических изменений, возраста больного ребенка. Гнойные формы эндобронхита обычно отмечаются у больных с бронхоэктазами, особенно мешотчатыми, тогда как для деформирующего бронхита более характерны катаральные или катарально-гнойные изменения слизистой оболочки бронхов.

Следует отметить, что детям свойственна диффузность поражения. Особенности эндобронхиальных изменений у детей раннего возраста являются значительная выраженность отека компонента воспаления, легкая ранимость слизистой оболочки, склонность ее к кровоточивости. Воспаление слизистой оболочки бронхов сопровождается нарушением структуры и функции мерцательного эпителия и тем самым обуславливает нарушение мукоцилиарного транспорта.

Итак, современный диагноз хронической пневмонии базируется на анамнестических сведениях, характерной клинической картине, результатах специальных исследований.

К анамнестическим критериям диагностики хронической пневмонии следует отнести: неоднократные пневмонии одной локализации, перенесенная тяжелая пневмония типа стафилококковой, затяжное течение сегментарной пневмонии, особенно в раннем возрасте. Указания на врожденные пороки развития бронхолегочной системы, инородное тело бронхов, ателектазы у недоношенных детей, иммунодефицитное состояние, бронхолегочную дисплазию после ИВЛ, мукоцилиарную недостаточность, перенесенные в тяжелой форме коклюш и корь.

Характерными для хронической пневмонии являются жалобы на упорный кашель, чаще по утрам, ночью с отхождением мокроты. Количество мокроты может варьировать от небольшого (20—50 мл в сутки) до 100—150 мл, при наличии бронхоэктазов мокрота может быть слизисто-гнойная или гнойная.

При клиническом обследовании больных с хронической пневмонией можно выделить два наиболее характерных синдрома:

1. Симптомокомплекс хронической интоксикации, гипоксии — быстрая утомляемость, снижение работоспособности, нарушение концентрации внимания, ослабление памяти, бледность, тени под глазами, могут быть признаки дистрофии, наличие «барабанных палочек», «часовых стекол», асимметричная деформация грудной клетки.

2. Бронхолегочный синдром: может быть укорочение звука при перкуссии локального характера или мозаичность картины. При аускультации на фоне жесткого дыхания наличие стойких локальных разнокалиберных влажных и сухих разнотембровых хрипов.

В общем анализе крови при обострении хронической пневмонии выявляется лейкоцитоз нейтрофильного характера, увеличение СОЭ. Окончательное суждение о диагнозе возможно только после проведения рентгенобронхологического обследования, позволяющего определить характер бронхиальных деформаций, их локализацию и распространенность. На рентгенограмме легких выявляется усиление, деформация бронхососудистого рисунка, могут быть кистозные образования, уменьшение фиброзноизмененных сегментов. Бронхография позволяет выявить деформацию бронхиального дерева, расширение дистальных участков бронхов, наличие цилиндрических и мешотчатых бронхоэктазов. При бронхоскопии выявляется картина гнойного эндобронхита. При оценке функции внешнего дыхания отмечаются рестриктивные или смешанные нарушения.

Дифференциальный диагноз проводят с туберкулезом, с наследственной бронхолегочной патологией, врожденной аномалией бронхолегочной системы, с поражениями легких при системных заболеваниях, с рецидивирующим бронхитом.

ЛЕЧЕНИЕ. При лечении хронической пневмонии используют комплекс средств, направленных на подавление обострения инфекционного

воспаления в легочной ткани и бронхах, улучшение дренажной функции бронхов, восстановление общей и местной иммунной реактивности, устранение или уменьшение выраженности симптомов, вызванных осложнениями болезни. Комплексность лечения является обязательным условием его эффективности в фазе обострения хронической пневмонии. В связи с тем, что в стационаре, особенно специализированном, больше возможностей обеспечить такое лечение, при обострении хронической пневмонии больные должны быть госпитализированы в максимально ранние сроки после возникновения рецидива болезни.

В лечении больных хронической пневмонией решающее значение имеет антибиотикотерапия, которую назначают в период обострения воспалительного процесса. Выбор препарата определяется характером микрофлоры и чувствительности микробов к антибиотикам, поскольку вследствие неоднократного и нередко длительного проведения антибактериальной терапии часто изменяется чувствительность микробной флоры. Для того чтобы обосновать выбор антибактериального препарата, полагалось бы определить чувствительность микрофлоры, находящейся в секрете, взятом из очага воспаления. Однако подобный забор материала сложен, поэтому в лечебной практике, как правило, проводят посев мокроты, реже — бронхиального содержимого. Исследование антибиотикограммы в динамике особенно важно при выявлении возбудителя, формирующего антибиотикоустойчивые штаммы. К таким возбудителям относятся стафилококк, кишечная палочка, клебсиелла, энтерококк, протей, синегнойная палочка.

Правильность выбора антибактериального препарата оценивают по его эффективности. В отсутствие улучшения в состоянии больного в течение 3—4 дней применения антибиотика следует считать его неэффективным и заменить другим. Разовую и курсовую дозу препарата определяют индивидуально для каждого больного в зависимости от выраженности и тяжести проявлений инфекции, вызвавшей обострение болезни.

При невысокой активности воспаления можно назначить антибиотик внутрь, но доза препарата должна быть терапевтической. При тяжелом обострении предпочтительнее парентеральный путь введения. Лечение целесообразно дополнять введением антибактериальных препаратов эндобронхиально, по возможности — локально очаг поражения при лечебной бронхоскопии. Используют также эндотрахеальный путь введения через носовой катетер, что позволяет значительно повысить эффективность терапии, особенно при бронхоэктатической форме хронической пневмонии и выраженном гнойном поражении дренирующего бронха.

Антибиотик, особенно широкого спектра, принимают в течение 7—10 дней, затем его заменяют другим соответственно чувствительности микрофлоры. Благодаря этому удается избежать как токсического действия препарата, так и развития резистентности микроорганизмов к нему. Длительность антибактериальной терапии индивидуальна, но, как правило, курс антибиотикотерапии при хронической патологии легких обычно колеблется в пределах 10—14 дней, в тяжелых случаях антибиотикотерапия продолжается до 3 нед. Лечение антибиотиками прекращают

после того, как достигнута стойкая нормализация всех показателей активной инфекции.

Учитывая многообразие микробных ассоциаций при хронической пневмонии, предпочтение отдается препаратам широкого спектра действия. Весьма эффективным средством при этой патологии является амоксициллин (или ампициллин). К амоксициллину высокочувствительны большинство штаммов пневмококка и *H. influenzae*, доминирующие в посевах мокроты и бронхиального содержимого больных хронической пневмонией. Высокой терапевтической активностью при этой патологии обладают цефалоспорины. С успехом используются такие препараты этой группы, как кефзол, клафоран, цефалексин и др.

Особое значение при лечении больных с хроническими нагноительными процессами в легких имеют препараты аминогликозидной группы (гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин). Оказались высокоэффективными при лечении тяжелобольных с распространенными бронхоэктазами, инфицированными пороками развития, а также если возбудителем является гемофильная палочка и другие грамотрицательные бактерии (в том числе *Moraxella catarrhalis*). В этой ситуации эффективны также некоторые цефалоспорины (цефамандол, цефатаксин, цефобид и др.). При наличии в качестве основного возбудителя заболевания *Pseudomonas aeruginosa* в качестве антибактериальной терапии используют парентерально амикацин (10 мг/кг в сутки 2—3 раза), тобрамицин (3—5 мг/кг в сутки 3 раза), цефтазидим (25—100 мг/кг в сутки 2 раза), цефобид (50—100 мг/кг в сутки 2 раза), а в некоторых случаях аминохинолоны: ципрофлоксацин (250—500 мг 2 раза per os), таревид (200—400 мг 2 раза per os).

Если возбудителями обострения хронической пневмонии у детей является микопlasма, хламидии или лигioneлла, то показано назначение азитромицина (10 мг/кг в сутки — первый день, затем по 5 мг/кг в сутки 4 дня), рокситромицина (по 2,5—5 мг/кг 2 раза в сутки per os) или макропена (130 мг/кг в сутки 3 раза per os).

При лечении больных хронической пневмонией большое внимание уделяется восстановлению дренажной функции бронхов. При обострении хронической пневмонии наблюдаются спазм и воспалительный отек слизистой оболочки дренирующих бронхов, задержка выделения бронхиального содержимого из-за повышенной вязкости мокроты. В зависимости от преобладающего механизма бронхиальной обструкции применяют средства отхаркивающего или муколитического действия. С этой целью проводятся ингаляции муколитических и протеолитических препаратов. Эффективность этих препаратов повышается при применении массажа грудной клетки, постурального дренажа, лечебной гимнастики. При тяжелых гнойных процессах проводится лечебная бронхоскопия (удаление патологического секрета) и внутритрахеальные промывания.

Протеолитические ферменты (химотрипсин, химопсин, панкреатин, рибонуклеаза и др.) применяются в виде аэрозолей для разжижения мокроты и слизи. Считается, что они оказывают также противовоспалительное и антимикробное действие. Их широкое применение тормозится нередкими побочными явлениями в виде аллергических реакций, включая астматический синдром.

Наиболее активным муколитическим действием обладают N-ацетилцистеин и его аналоги, которые применяют в виде аэрозолей по 2—3 мл 10%-го раствора на ингаляцию. В последние годы эти препараты назначают также внутрь по 200 или 400 мг на прием 3 раза в сутки в зависимости от возраста больного. N-ацетилцистеин, как правило, не вызывает побочных реакций.

У детей, больных хронической пневмонией, обычно не приходится прибегать к продолжительным курсам лечения препаратами этой группы. В большинстве случаев удовлетворительный муколитический эффект достигается ингаляциями 2—3%-го раствора поваренной соли и/или бикарбоната натрия (соляно-щелочные ингаляции), минеральных вод и других веществ. На однократную ингаляцию любого муколитического препарата расходуется от 3 до 5 мл лекарственной смеси, продолжительность процедуры 8—12 мин, их курс лечения 10—15 процедур.

В комплекс лечебных мер включают регулярный (2 раза в день) позиционный дренаж бронхов. При бронхоэктатической форме хронической пневмонии его рекомендуют в качестве поддерживающей терапии и после стихания обострения. Позиционный дренаж обеспечивает отток (под действием силы тяжести) мокроты из бронхиол и мелких бронхов в зоны кашлевого рефлекса, находящиеся в трахее и гортани. Последовательным изменением положения тела выбирают такую позицию, при которой возникает эффективный кашель и выделяется мокрота. Так, при нижнедолевой локализации процесса дренаж наиболее эффективен в положении больного лежа на боку с приподнятым ножным концом кушетки, при поражении верхней доли — в положении сидя с наклоном вперед, при процессе в средней доле и язычковых сегментах — лежа на спине с приподнятым ножным концом кушетки, прижатыми к груди согнутыми ногами и откинутой назад головой, а также полулежа на боку с опущенной головой. Глубокое дыхание (до 7 глубоких вдохов и выдохов) в каждом позиционном положении ускоряет движение мокроты к рефлекторным зонам кашля и ее отхождение. Большей эффективности процедуры способствует предварительный прием либо отхаркивающих (при вязкой мокроте), либо бронхолитических (при бронхоспастическом синдроме) препаратов.

Активную санацию бронхов проводят путем внутритрахеальных промываний и лечебных бронхоскопий, которые особенно показаны при хронической пневмонии с бронхоэктазами и гнойном характере локального бронхита, часто в период обострения болезни.

Лучшему отхождению мокроты способствует лечебная гимнастика, включающая дыхательные упражнения и массаж грудной клетки. Дыхательную гимнастику и массаж по классической методике проводят в ранние сроки обострения болезни, а весь комплекс лечебной гимнастики — после стихания симптомов активной инфекции.

Активное противовоспалительное действие оказывает физиотерапия. В период обострения воспалительного процесса обычно используют индуктотермию (переменное электромагнитное поле индукции), микроволны (электромагнитные колебания сверхвысокой частоты) сантиметрового (СМВ) и дециметрового (ДМВ) диапазонов.

При вялом воспалении показан лекарственный электрофорез, при нем положительное действие гальванического тока сочетается с действием лекарства, введенного в ионизированном состоянии. Чаще используют кальций-, магний-, медь-, йод-электрофорез. Ион кальция уменьшает проницаемость клеточных мембран. Ион меди обладает физиологической активностью, участвует в процессах эритропоэза. Ион магния оказывает спазмолитическое, противовоспалительное действие. Ион йода способствует разжижению мокроты, оказывает рассасывающее действие. Применяют обычно 2—5%-е водные растворы лекарственных препаратов.

Как известно, для хронической пневмонии характерно снижение общей и местной реактивности вследствие как самой болезни, так и, возможно, отрицательного действия антибиотиков на иммунитет. В связи с этим на протяжении всего периода обострения болезни и при реабилитации оправдано назначение аскорбиновой кислоты (по 0,25—0,5 г 2 раза в сутки), витаминов группы В внутрь или парентерально, витамина А (таблетки ретинола ацетата по 33 000 МЕ 1—2 раза в сутки).

Как при обострении болезни, так и в период реабилитации показаны препараты для неспецифической иммуностимуляции: экстракт элеутерококка, настойка китайского лимонника, настойка аралии, настойка женьшеня, апилак, димефосфон (15% раствор 10—15 мл 3 раза в течение 10 дней) или ксидифон (2% раствор 10—15 мл 3 раза).

Для специфической иммуностимуляции используют рибомунил (3 табл. утром 4 дня в течение 3 недель, затем 4 дня в месяц — еще 5 месяцев), бронхомунил (3 табл. 4 дня в неделю в течение 3 недель), продигиозан (0,005% 2—5 мл в аэрозолях 2 раза в неделю), бронховаксон (1 капе, в месяц).

Симптоматическую терапию проводят для уменьшения выраженности интоксикации, миокардиодистрофии, электролитных изменений, нередко развивающихся при обострении хронической пневмонии.

Иногда прибегают к хирургическому лечению хронической пневмонии. Оперативное лечение показано детям с односторонними локальными бронхоэктазами при резистентности к консервативной терапии.

ПРОФИЛАКТИКА. Основной задачей поликлинического этапа является наблюдение за больными и лечение в периоде ремиссии, своевременная диагностика и лечение обострений на дому или госпитализация больных. Периодичность наблюдения педиатром определяется индивидуально; в среднем рекомендуется осмотр 2—4 раза в год. Врач, наблюдающий ребенка в поликлинике, должен руководствоваться рекомендациями пульмонологического центра (специализированного отделения), обследовавшего больного.

Особое внимание следует уделить рациональному режиму дома и в школе, правильному проведению ЛФК и постурального дренажа, периодической коррекции этих методов совместно со специалистом по ЛФК. Занятия физкультурой в школе не противопоказаны большинству детей, больных хронической пневмонией, но врач должен обеспечить контроль (прекращение и возобновление занятий в связи с течением болез-

ни). Особое внимание уделяют санации очагов хронического воспаления в ротоносоглотке.

Одним из важных путей профилактики является своевременная диагностика и правильное лечение затяжных сегментарных пневмоний. Наибольшее значение для их распознавания имеет заключительное рентгенологическое исследование при острых пневмониях. В более общем смысле профилактическими в отношении хронической пневмонии могут считаться меры, препятствующие переходу острых пневмоний в затяжные, а также весь комплекс профилактики острых пневмоний. Своевременная диагностика и удаление инородных тел бронхов, а также профилактика их аспирации также предотвращают хроническую пневмонию. Своевременное распознавание и настойчивое лечение ателектазов различного генеза тоже входят в профилактику хронической пневмонии. Предупреждение врожденных ателектазов предусматривает широкий круг профилактических мероприятий в пре-, ante- и постнатальном периодах.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Пороки развития занимают существенное место среди хронических заболеваний органов дыхания у детей. Но несмотря на большое внимание, которое уделяется в последние десятилетия этой важной проблеме, имеется разнообразие терминов, отражающих это патологическое состояние. В литературе чаще упоминаются два термина — «аномалии развития» и «пороки развития», причем ряд авторов рассматривают их как синонимы. Однако более оправдана точка зрения авторов, которые считают аномалиями развития врожденные дефекты, обычно не проявляющиеся клинически и не влияющие на функцию органа (например аномалия ветвления бронхов), а при пороке развития функциональные нарушения и/или проявления болезни уже существуют или могут возникнуть. Однако такое разграничение условно. Некоторые пороки развития легких могут более или менее долго оставаться мало- или бессимптомными и выявляются случайно. В большинстве случаев уже в детстве эти пороки служат источником рецидивирующего или хронического воспаления или существенно нарушают функцию дыхания.

Пороки развития — следствие нарушения эмбрионального формирования бронхолегочных структур. Наряду с этим определенное признание получила концепция постнатальных нарушений дифференцировки и развития легких. Согласно этой концепции различные заболевания бронхолегочной системы в постнатальном периоде могут нарушать дальнейшую дифференцировку легкого, создавая почву для снижения их функции с последующим развитием хронического воспаления.

Вместе с тем, некоторые авторы, признавая возможность нарушения постнатальной дифференцировки и развития легочных структур под влиянием острых бронхолегочных заболеваний в детском возрасте, не счита-

ют правомерным называть их пороками развития. Постнатальные пороки, по мнению этих авторов, следует относить к приобретенным заболеваниям, которые можно предупредить.

Существует множество классификаций врожденных аномалий и пороков развития легких. Несомненно, что по мере описания новых вариантов аномалий и пороков развития и уточнения ряда спорных вопросов классификации (схемы, группировки) будут пополняться и совершенствоваться.

В основе любой классификации, пригодной для клиницистов, должен лежать клинико-морфологический принцип, который отражал бы топографические и анатомические особенности аномалий и пороков развития и их дифференциально-диагностические признаки. Классификация пороков развития бронхолегочной системы у детей представлена в таблице 24.

Таблица 24

**Классификация пороков развития трахеи, бронхов,
легких и легочных сосудов**
(по Szekily, Farkas, 1978)

1. Пороки развития, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур: агенезия, аплазия, гипоплазия легких.
2. Пороки развития стенки трахеи и бронхов.
 - А. Распространенные пороки развития стенки трахеи и бронхов:
 - а) трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна);
 - б) трахеобронхомаляция;
 - в) синдром Вильямса—Кемпбелла;
 - г) бронхомаляция;
 - д) бронхиолоэктатическая эмфизема.
 - Б. Ограниченные пороки развития стенки **трахеи и бронхов**:
 - а) врожденные стенозы трахеи;
 - б) врожденная лобарная эмфизема;
 - в) дивертикулы трахеи и бронхов;
 - г) трахеобронхопищеводные свищи.
3. Кисты легких.
4. Секвестрация легкого.
5. Синдром Картагенера.
6. Пороки развития легочных сосудов:
 - а) агенезия и гипоплазия легочной артерии **и ее ветвей**;
 - б) артериовенозные аневризмы и свищи;
 - в) аномальное впадение легочных вен (транспозиция легочных вен).

АГЕНЕЗИЯ И АПЛАЗИЯ ЛЕГКИХ. Агенезией принято называть отсутствие легкого вместе с главным бронхом; при аплазии легкого сохраняется культя главного бронха. Указанные пороки встречаются редко и во многих случаях сочетаются с другими врожденными пороками и аномалиями развития.

Клинические проявления при агенезии и аплазии, если нет поражения других органов, определяется отсутствием легкого. Возможны одышка, цианоз, особенно при физическом напряжении и ОРВИ. При объективном обследовании обнаруживают уплощение половины грудной клетки, сколиоз позвоночника с выпуклостью в здоровую сторону, укорочение перкуторного звука и ослабленное дыхание на стороне поражения, особенно выраженное сзади, резкое смещение сердца в больную сторону.

Рентгенологическое исследование выявляет сужение легочного поля из-за смещения органов средостения, интенсивное затемнение половины грудной клетки, из-за которого тени сердца и купола диафрагмы не дифференцируются, симптомы пролабирования здорового легкого в противоположную сторону (медиастинальная легочная грыжа), полосу просветления, идущую паравертебрально на стороне поражения за счет смещения трахеи.

Бронхография выявляет смещение трахеи и бронхов в больную сторону, непосредственный переход трахеи в главный бронх при агенезии и культю главного бронха при аплазии легкого. В единственном легком нередко обнаруживаются бронхоактазы.

ГИПОПАЗИЯ ЛЕГКОГО. Гипоплазией легкого принято называть одновременное недоразвитие бронхов и легочной паренхимы. Большинство авторов разделяют гипоплазию на простую и кистозную. При простой гипоплазии равномерно недоразвиты легкое, отдельные его доли или сегменты. При кистозной гипоплазии недоразвитие легкого или его долей сопровождается кистозным перерождением респираторного отдела легкого. Простая гипоплазия долей легкого в отличие от кистозной описывается чаще, чем гипоплазия всего легкого.

При простой гипоплазии легкого имеются клинические и рентгенологические симптомы уменьшения легкого: асимметрия грудной клетки, сужение межреберных промежутков, высокое стояние диафрагмы, смещение органов средостения в больную сторону.

При бронхографическом исследовании обнаруживается уменьшение числа генераций бронхов, деформация которых связана с хроническим воспалением, а при его отсутствии просвет бронхов может быть нормальным. Другим типом изменений бронхограммы является отхождение тонких бронхиальных ветвей от крупных бронхов. Ангиопульмонографическое исследование обнаруживает гипоплазию легочных сосудов.

Кистозная гипоплазия представляет собой врожденное недоразвитие респираторных отделов легкого и соответствующих бронхов, которые, викарно расширяясь, занимают место отсутствующей паренхимы, образуя множество тонкостенных полостей. Кистозная гипоплазия рассматривается в настоящее время в качестве самостоятельной формы.

При морфологическом исследовании удаленных легких выявляется аплазия или уменьшение легочной паренхимы без признаков предшествующего воспаления, в субсегментарных и более мелких бронхах нет хряща. В части случаев отмечается агенезия респираторного отдела легких (респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолы), в других — выпадение промежуточного отдела бронхиального дерева, когда мелкие бронхи и бронхиолы отходят непосредственно от крупных бронхов.

Кисты легких имеют строение бронхов, но без хрящевых включений. Стенки полостей выстланы цилиндрическим мерцательным или кубическим эпителием, содержат базальную мембрану и мышечные волокна.

Клинические проявления кистозной гипоплазии зависят от объема поражения, тяжести и длительности хронического воспаления. В анамнезе детей отмечаются повторные респираторные заболевания, ОРВИ, осложненные бронхитом, затяжные бронхиты, пневмонии. Хронический воспалительный процесс возникает в различные сроки и сопровождается клиническими проявлениями хронической пневмонии. В отличие от пороков развития бронхов распространенного типа при кистозной гипоплазии выраженность анатомических изменений в легких часто не соответствует относительно нетяжелому течению болезни.

Характерными рентгенологическими признаками кистозной гипоплазии являются множественные, тонкостенные наслаивающиеся друг на друга округлые просветления. Пораженные отделы легкого в большинстве случаев уменьшены в размерах. Преобладает односторонняя локализация процесса. Чаще процесс локализуется в нижней доле левого легкого и язычковых сегментах, а также в верхней доле правого легкого.

Бронхографически выявляются деформированные и расширенные бронхи, заканчивающиеся колбовидными и шаровидными полостями. Мелкие бронхиальные ветви отсутствуют.

Бронхоскопически при поражении всего легкого отмечаются смещение трахеи и бифуркации в большую сторону, гнойный эндобронхит, при поражении долей или сегментов — слизисто-гнойный или гнойный эндобронхит.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СТЕНКИ ТРАХЕИ И БРОНХОВ. Пороки развития структурных элементов стенки трахеи, бронхов и бронхиол морфологически связаны с отсутствием, недостатком или дезорганизацией хрящевой или эластической и мышечной ткани.

Пороки развития стенки бронхов можно условно разделить на ограниченные и распространенные. Ограниченные дефекты трахеобронхиальных структур обычно приводят к локальным сужениям того или иного отрезка воздухопроводящего пути, вызывая соответствующие нарушения и связанную с ними клиническую картину. К группе ограниченных пороков развития стенки трахеи и бронхов относят стенозы трахеи, врожденную лобарную эмфизему, трахеобронхопищеводные свищи и дивертикулы трахеи и бронхов.

При распространенных пороках морфологические изменения локализуются в значительных участках трахеобронхиального дерева, что накладывает отпечаток на патофизиологические и клинические проявления болезни. К распространенным порокам развития стенки трахеи и бронхов относят трахеобронхомегалию (синдром Мунье-Куна), трахеобронхомаляцию, синдром Вильямса—Кемпбелла, бронхомаляцию и бронхиолоэктатическую эмфизему.

В основе патогенеза рассматриваемых заболеваний лежит дискинезия трахеобронхиального дерева. Изменения просвета бронхов во время дыхательного цикла определяются соотношением внутригрудного и внут-

рипросветного давления и механическими свойствами стенки бронхов. В нормальных условиях даже при форсированном дыхании и кашле изменение просвета бронхов не превышает 50%. Если механические свойства стенки изменены, то может произойти резкое сужение просвета бронхов вплоть до его закрытия (бронхиальный коллапс). Этот феномен, в свою очередь, приводит к задержке воздуха и мокроты в участках бронхов дистальнее места обструкции, создавая условия для эмфиземы и хронического воспаления.

Но несмотря на общность патогенеза, отдельные формы пороков данной группы имеют особенности.

ТРАХЕОБРОНХОМЕГАЛИЯ (синдром Мунье-Куна). Синдром заключается в чрезмерном расширении трахеи, а иногда и главных бронхов вследствие врожденной аномалии эластической и мышечной ткани.

Патоморфологические изменения заключаются в диффузном расширении трахеи, иногда и главных бронхов, часто с множественными мешотчатыми дивертикулами. При этом наблюдаются атрофия продольных эластических волокон и истончение мышечных пучков. Гистологические исследования выявляют количественный дефицит и изменения эластических волокон в мембранозной части трахеи и истончение мышечных волокон.

Синдром Мунье-Куна может клинически не проявляться в течение ряда лет и впервые диагностироваться у лиц среднего и пожилого возраста без легочных заболеваний в анамнезе. Нередко синдром Мунье-Куна комбинируется с другими аномалиями и пороками развития легких, например, с выраженными пневмосклеротическими и бронхоэктатическими изменениями, с кистозной гипоплазией и др.

У детей с синдромом Мунье-Куна наблюдается постоянный влажный кашель с выделением большого количества слизисто-гнойной или гнойной мокроты. Иногда кашель вибрирующий, что считается типичным для этого синдрома. У детей имеются симптомы гнойной интоксикации: бледность, пониженное питание, отставание в физическом развитии. У большинства детей концевые фаланги пальцев рук были утолщены по типу «барабанных палочек». Физикальная картина в легких довольно пестрая: участки коробочного оттенка перкуторного звука чередуются с участками укорочения; аускультативно местами прослушиваются бронхиальное дыхание, разнообразные хрипы, более ограниченные в периоде ремиссии и распространенные при обострении процесса.

Исследование функции легких и газового состава крови выявляет у всех больных обычно выраженную комбинированную вентиляционную недостаточность и гипоксемию.

При бронхоскопии у больных трахеобронхомегалией могут наблюдаться выпячивания в промежутках между полукольцами трахеи и в мембранозной ее части, пролабирование задней стенки трахеи, симптом недостаточной освещенности бронхоскопического поля. Значительно чаще при бронхоскопическом исследовании определяются воспалительные изменения в трахее и бронхах различной выраженности. Диагноз трахеобронхомегалии подтверждается рентгенологическим исследованием.

ТРАХЕОБРОНХОМАЛЯЦИЯ. Это врожденная слабость стенки трахеи и/или крупных бронхов, связанная с патологической мягкостью их хрящевого каркаса. В отличие от трахеобронхомегалии при трахеобронхомалии не наблюдается резкого расширения трахеи или бронхов.

Различают диффузную и локальную трахеобронхомалию. При локальной форме наблюдаются функциональные стенозы трахеи с соответствующими клиническими проявлениями. Диффузные формы не имеют четко очерченной клинической картины. В выраженных случаях возможны симптомы стеноза трахеи и главных (чаще левого) бронхов.

При клинически стертых формах трахеобронхиальная дискинезия может привести к хроническому воспалению дыхательного тракта и формированию стойких бронхолегочных изменений. Так же как и трахеобронхомегалия, трахеобронхомалия может сочетаться с другими врожденными пороками легких.

У детей первого года жизни описана обратимая форма трахеобронхомалии, клинически проявляющаяся стридорозным дыханием, одновременно обнаруживается мягкость хрящей гортани и ушных раковин. Симптомы болезни исчезают на 1—2-м году жизни. Трахеобронхоскопия выявляет патологическую подвижность стенок трахеи и/или главных бронхов, отсутствие упругости и асимметрию хрящевых колец. На выдохе просвет трахеи резко сужается и может принимать различную форму (щелевидную, серповидную и др.). Однако этот феномен можно выявить лишь при спонтанном дыхании, т.е. при исследовании без релаксантов, что значительно снижает диагностическую ценность трахеобронхоскопии при данной патологии у детей. Коллапс трахеи на выдохе может быть обнаружен при рентгеноконтрастном исследовании в боковой проекции.

СИНДРОМ ВИЛЬЯМСА—КЕМПБЕЛЛА описан в 1960 г. как врожденный дефект хрящевой ткани бронхов с 3—4-го до 6—8-го порядков. Дистальнее зоны поражения хрящевая ткань появляется вновь, хрящ обнаруживается и в бифуркационных углах. Слабость бронхиальной стенки приводит к выраженной дискинезии бронхов — избыточному расширению их просвета во время вдоха и сужению на выдохе, иногда до полного закрытия просвета во время форсированного выдоха.

Эти изменения нарушают вентиляцию и очистительную функцию бронхов, что способствует застою и последующему инфицированию бронхиального секрета. Поэтому постоянным спутником заболевания является хроническое воспаление в бронхах.

Хронический бронхит, в свою очередь, вызывает обструктивные изменения в бронхах, эмфизему, частичную облитерацию мелких бронхиальных разветвлений. На этом фоне могут возникать ателектазы, участки пневмосклероза и хронической пневмонии. При распространенном процессе развивается легочное сердце.

Начало болезни относится к раннему возрасту. У половины больных с синдромом Вильямса—Кемпбелла начало болезни относится к первому году жизни; у остальных оно проявляется на 2-м году жизни и реже — в более старшем возрасте. Выраженный кашель повышает внутригрудное давление и провоцирует проявление болезни.

Начало заболевания у большинства больных сопровождается симптомами тяжелой пневмонии. В дальнейшем, особенно у детей первых лет жизни, пневмонии бывают 2—3 раза в год. Однако на первый план у детей с синдромом Вильямса—Кемпбелла выступают симптомы тяжелого распространенного хронического бронхита. Отмечаются постоянный влажный кашель с мокротой, хроническая интоксикация: плохой аппетит, утомляемость, отставание в массе тела и в росте. Наблюдается деформация концевых фаланг в виде «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол». У большинства больных отмечается деформация грудной клетки в виде асимметричного уплощения, сдавленности с боков и килевидного выпячивания грудины. При перкуссии выявляется коробочный оттенок перкуторного звука, часто неравномерно выраженный. В легких выслушивается множество разнокалиберных влажных хрипов на фоне обычно жесткого или ослабленного дыхания с бронхиальным оттенком. При бронхообструктивном компоненте к указанной картине присоединяются сухие, иногда свистящие хрипы на фоне удлиненного выдоха.

При бронхоскопии определяется диффузный гнойный эндобронхит, он стойкий и распространяется на все участки бронхиального дерева с преобладанием в нижних отделах легких. Выражены вентиляционные нарушения, обычно III или IV степени, чаще наблюдаются комбинированные формы вентиляционной недостаточности. Кривая форсированного выдоха двухфазная: первая часть направлена вниз и соответствует высокой объемной скорости выдоха, затем наступает перегиб кривой. Она становится более пологой, что соответствует резкому замедлению тока воздуха, обусловленному коллапсом бронхов.

Рентгенологически обычно обнаруживаются двустороннее усиление и груботяжистые распространенные изменения легочного рисунка; возможны неравномерное вздутие отдельных участков легочной ткани, уплотнение стенок бронхов, а также небольшие полости.

Бронхография с водорастворимым рентгеноконтрастным веществом дает типичную картину мешотчатых бронхоэктазов, за которыми прослеживаются неизменные или деформированные, но не расширенные дистальные отделы бронхов.

Диагностика основывается на совокупности клинических симптомов, изменений функции дыхания, типичных рентгенобронхографических признаков.

Дифференциальную диагностику следует проводить с муковисцидозом и с другими пороками развития стенки бронхов.

БРОНХОМАЛЯЦИЯ. Это повышенная податливость бронхиальной стенки, связанная с необычной мягкостью хрящевых колец, т.е. состояние, напоминающее синдром Вильямса—Кемпбелла, но с меньшей дискинезией бронхов.

Заболевание начинается рано, частые пневмонические и бронхитические эпизоды и раннее, в 2—3-летнем возрасте, формирование хронического бронхолегочного процесса, который протекает тяжело, с постоянной одышкой, влажным кашлем со слизистой или слизисто-гнойной

мокротой. Дети отстают в физическом развитии, отмечается деформация грудной клетки.

Нарушение функции внешнего дыхания обструктивное или комбинированное. При электрокардиографическом исследовании у части детей выявляется перегрузка правого сердца. При трахеобронхоскопии определяется выраженный гнойный трахеобронхит.

КИСТЫ ЛЕГКИХ представляют собой воздушные или заполненные жидкостью полости.

Различают приобретенные и врожденные кисты легких. Приобретенные (ложные кисты, кистоподобные образования в легких) образуются при деструктивных пневмониях различной этиологии. Врожденные кисты легкого (истинные кисты легкого) возникают в результате нарушения развития бронха (бронхиальная киста) или дисплазии легочной паренхимы.

Бронхиальные (или бронхогенные) кисты содержат в своей стенке элементы бронхиальных структур; эпителий, выстилающий кисту, способен продуцировать жидкость. Кисты легочного происхождения выстланы альвеолярным эпителием и расположены в периферических отделах легкого. Как вариант кистозного перерождения описано «сотовое легкое» с множеством мелких полостей.

Врожденные кисты легких у детей нередко сочетаются с другими пороками развития легких. Врожденные кисты легких могут быть одиночными и множественными (поликистоз), бессимптомными и обнаруживаться при случайном рентгенологическом исследовании. У детей, особенно раннего возраста, болезнь часто протекает как рецидивирующая пневмония в одном и том же участке легкого. Каждый рецидив длительный и весьма часто сопровождается вовлечением регионарных лимфатических узлов.

Физикальные изменения при осложненных кистах отсутствуют, при пневмонических обострениях обычно отмечают укорочение перкуторного звука, ослабленное дыхание и сравнительно небольшое количество влажных хрипов. В периоде ремиссии состояние больных удовлетворительное, симптомов интоксикации и снижения показателей физического развития нет.

При бронхоскопическом исследовании у части детей выявляется эндобронхит. В отдельных случаях обнаруживают аномальное деление бронхов, что подтверждает врожденный генез кисты. Рентгенологически воздушные кисты выглядят как четко очерченные одиночные или множественные просветления на неизменном легочном поле или на фоне усиленного и/или деформированного легочного рисунка. При наложении полостей друг на друга пораженный участок легкого становится ячеистым. При пневмонических обострениях рентгенологически выявляется картина воспалительной инфильтрации легочной ткани в пределах сегмента или доли с расширением корня легкого за счет увеличения лимфатических узлов. Обратное развитие замедленное, и нередко, особенно при множественных кистах, остаются стойкие изменения, рентгенологически в виде крупноочаговых теней различной формы. Увели-

чение лимфатических узлов при этом сохраняется. При бронхографии кисты легких контрастируются относительно редко.

Кроме острых, затяжных и хронических воспалительных изменений, легочные кисты могут осложняться напряжением, а также прорывом в плевральную полость с образованием пневмо- или пиопневмоторакса.

Напряженная киста возникает обычно на фоне пневмонии или ОРВИ. Ведущую роль в ее патогенезе играет образование клапанного механизма в результате эндобронхита, вызывающего стеноз приводящего бронха. Это осложнение особенно опасно у детей раннего возраста в связи с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, угрожающей жизни ребенка.

Прорыв субплеврально расположенной кисты в плевральную полость с образованием пневмо- или пиопневмоторакса очень опасен при клапанном механизме. Возникающая при этом дыхательная недостаточность и быстро присоединяющаяся инфекция плевральной полости делают прогноз этого осложнения крайне серьезным, в первую очередь у детей первых месяцев и лет жизни.

СЕКВЕСТРАЦИЯ ЛЕГКИХ является пороком развития с двумя основными признаками: отсутствием связи пораженного участка с бронхиальной системой легкого и кровоснабжением из аномальных артерий, отходящих непосредственно от аорты или ее основных ветвей.

Причины секвестрации окончательно не установлены. Порок формируется в 15—40-й день внутриутробного периода.

Различают вне- и внутридолевую секвестрацию. При внутридольевых секвестрациях аномальный участок расположен среди нормальной легочной ткани и не имеет плеврального отграничения от окружающей паренхимы. Венозный отток осуществляется венозной системой легкого. Кровоснабжение при обоих видах секвестрации происходит из артерий, отходящих от грудного или брюшного отдела аорты или ее ветвей. Чаще секвестрированный участок питается одним артериальным стволом, но их может быть и несколько.

Наиболее часто внутридолевая секвестрация локализуется в нижних долях легких, почти одинаково часто справа и слева, хотя некоторые авторы указывают на большую частоту левосторонней локализации. Более чем в 80% случаев изменения обнаруживаются в заднебазальном сегменте и только в 6% — в апикальном. Верхне- и среднедолевая секвестрация встречается редко (1—2%).

Макроскопически внутридолевая секвестрация представляет собой желтоватый непигментированный участок легкого плотной консистенции с одной или несколькими кистами. При гистологическом исследовании обнаруживаются элементы легочной ткани и бронхов: альвеолы, мерцательный эпителий, хрящ, расширенные бронхи, а также нередко признаки воспаления.

При внедольевых секвестрациях аномальные участки легкого чаще располагаются в грудной полости над диафрагмой, реже — в брюшной полости. Секвестрированный участок может находиться в толще нижней легочной связки и диафрагмы. Описаны редкие локализации внелегочной

секвестрации: в полости перикарда, в толще грудной стенки, в области шеи.

Внезапно расположенные секвестрированные участки могут сростаться с соседними органами (пищеводом, желудком и др.), иногда нарушая их функцию. В отдельных случаях внедолевой секвестрации сопутствуют другие пороки развития легкого. Морфологические изменения при обоих видах секвестрации аналогичны.

Клинические проявления порока могут отсутствовать в течение ряда лет до инфицирования секвестрированного участка. В этом случае возникает клиническая картина пневмонии, которая в дальнейшем рецидивирует.

Рентгенологическое исследование выявляет гомогенное или негетерогенное затемнение. В некоторых случаях удается обнаружить кистозные изменения. На рентгенограммах секвестрированный участок легких наиболее часто проецируется в области 10-го сегмента слева или справа и в прямой проекции может быть прикрыт тенью сердца, поэтому при подозрении на такую патологию обязательно исследование в боковой проекции. Томография иногда позволяет выявить кистозные изменения, не обнаруживаемые на рентгенограммах, а также аберрантный сосуд, патогномоничный для данного порока.

Бронхография обычно не выявляет характерных изменений. Иногда патологический участок легкого оттесняет бронхи соседних сегментов, что, однако, возможно и при других легочных поражениях (кисты, новообразования).

Дифференциальную диагностику следует проводить с бронхогенной кистой или поликистозом, новообразованием, туберкулезом.

СИНДРОМ КАРТАГЕНЕРА. Это врожденный комбинированный порок развития с триадой симптомов: обратное расположение внутренних органов (*situs viscerus inversus*), хроническая бронхолегочная патология и синусоринопатия.

Относится к заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования с 50%-й пенетрантностью патологического гена.

Подробное описание данного синдрома представлено швейцарским терапевтом Картагенером в 1933 году.

В основе патогенеза синдрома Картагенера лежит дефект ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей, препятствующий их нормальному движению, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта у больных с данным синдромом (*рис. 15*). Нарушение одного из основных механизмов самоочищения бронхов приводит к хроническому бронхолегочному процессу, риниту и синуситу. В дальнейшем было установлено, что синдром неподвижности ресничек выявляется и у людей без обратного расположения внутренних органов, а у части больных с синдромом Картагенера имеются подвижные реснички. Однако в этих случаях была выявлена или асинхронность, или ускоренное колебание ресничек, что также является патологией, поскольку подобные движения неэффективны и не могут обеспечить нормальный мукоцилиарный транспорт. Поэтому нередко этот синдром обозначают термином «синдром дисфункции ресничек».

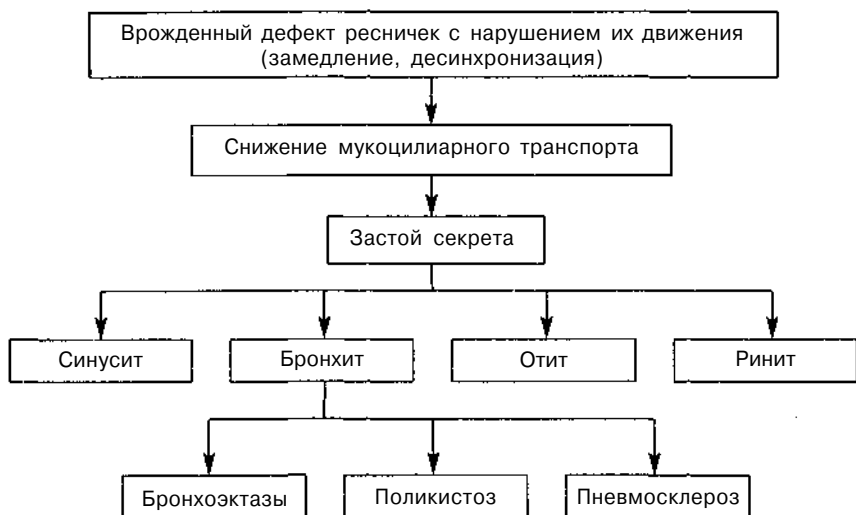


Рис. 15. Схема патогенеза формирования поражения бронхолегочной системы при синдроме Картагенера

Было установлено, что ультраструктурные дефекты ресничек неоднотипны. Так, отсутствие динеиновых ручек наблюдается лишь при неподвижных ресничках, при асинхронных или ускоренных колебаниях ресничек были обнаружены другие изменения в аксономе — дефектные «радиальные спицы», транспозиция микроканальцев.

В анамнезе у больных синдромом Картагенера характерно наличие у родственников хронической патологии бронхолегочной системы и бесплодия у мужчин. Кроме того, характерно раннее появление у ребенка рецидивирующей бронхолегочной патологии, частое поражение носоглотки, пороков развития (стеноз пищевода, открытый артериальный проток, незаращение межжелудочковой перегородки, полиспления, воронкообразная грудная клетка и др.).

Клинические симптомы обычно возникают в раннем возрасте. После повторных заболеваний верхних дыхательных путей, бронхитов и пневмоний выявляются признаки хронического бронхолегочного процесса. Типично также упорное, трудно поддающееся лечению поражение носоглотки (рецидивирующий синусит, ринит).

Основным типом легочных изменений является ограниченный пневмосклероз с деформациями бронхов, аналогичный обнаруживаемому при хронической пневмонии. Однако по сравнению с больными хронической пневмонией у этих детей чаще выявляются двусторонние поражения.

Диагноз синдрома Картагенера устанавливают на основании следующих нижеперечисленных синдромов.

1. Респираторный синдром — кашель с выделением мокроты (гнойная).
2. Бронхолегочный синдром — укорочение звука при перкуссии над отдельными участками легких; стойкие влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон.

3. Синдром дыхательной недостаточности — одышка в покое и при малой физической нагрузке.

4. Симптомы хронической гипоксии — изменения концевых фаланг в виде «барабанных палочек», дистрофия.

5. Обратное расположение внутренних органов — декстрокардия, левосторонняя локализация печени.

6. Симптомы поражения носоглотки: гнойные выделения из носа, постоянно затрудненное носовое дыхание; гайморит.

Нередко у больных с синдромом Картагенера выявляются другие пороки и аномалии: полидактилия, пороки сердца, почек, гипофункция эндокринных желез и др.

На рентгенограмме легких выявляется обратное расположение внутренних органов, деформация легочного рисунка распространенного характера, могут быть выявлены кистозные образования в легких. На рентгенограмме придаточных пазух носа выявляется снижение прозрачности синусов.

Бронхоскопическая картина у больных синдромом Картагенера характерна для диффузного гнойного эндобронхита. При бронхографии выявляется деформация бронхов, бронхоэктазы и кисты.

Дифференциальный диагноз проводят с хронической пневмонией, врожденными аномалиями бронхолегочной системы (агенезия, аплазия или гипоплазия правого легкого), при которых сердце смещается в правую половину грудной клетки.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ. Агенезия и гипоплазия легочной артерии и ее ветвей часто сочетается с пороками сердца и гипоплазией легкого, однако встречаются и изолированные формы. Васкуляризация легкого при этом пороке происходит за счет избыточно развитых бронхиальных артерий. Клинические симптомы болезни не имеют характерных черт. В анамнезе обычно есть указания на частые ОРВИ у ряда больных с бронхообструктивным синдромом. При объективном исследовании на стороне поражения отмечается уплощение грудной клетки, там же выслушивается ослабленное дыхание. Стойких хрипов нет.

Рентгенологические изменения довольно типичны: на стороне поражения отмечаются сужение легочного поля, обеднение и дезорганизация сосудистого рисунка, создающие у большинства больных картину сверхпрозрачности, уменьшение корня легкого и усиление его рисунка на противоположной стороне. На томограммах обычно хорошо видно отсутствие или резкое уменьшение ствола или ветвей легочной артерии.

Бронхографически при изолированном пороке развития легочной артерии патологии бронхов обычно не определяется. На ангиопульмонограммах отсутствует контрастирование сосудов системы легочной артерии при ее агенезии и видна редукция сосудистой сети при гипоплазии.

Характерные изменения выявляются также при радионуклидном исследовании легких. На сцинтипневмограммах определяется полное отсутствие легочного кровотока при агенезии легочной артерии и его грубое нарушение при гипоплазии.

Подозрение на отсутствие или недоразвитие легочной артерии возникает при описанных выше рентгенологических изменениях. Дифференциальную диагностику следует проводить прежде всего с синдромом Маклеода, при котором наряду с односторонним нарушением функционального легочного кровотока имеются клинические признаки хронического бронхита и характерные бронхографические изменения в виде незаполнения контрастным веществом дистальной трети бронхиального дерева. При врожденной сосудистой патологии, в отличие от синдрома Маклеода, отсутствует также симптом «воздушной ловушки». При дифференциальной диагностике следует иметь в виду спонтанный пневмоторакс, компенсаторную эмфизему при хронической пневмонии, врожденную долевую эмфизему.

АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ АНЕВРИЗМЫ И СВИЩИ ЛЕГКИХ. Этот порок развития состоит в патологической связи между артериями и венами легких, вследствие чего происходит сброс венозной крови в артериальное русло и развивается гипоксемия.

Возможна связь между артериями и венами на различных уровнях: при сообщениях между сосудами крупного и среднего калибра говорят об артериовенозных свищах; при поражении мелких сосудов они расширяются по типу аневризм и образуют конгломерат, который принято называть артериовенозной аневризмой. Преимущественная локализация порока — нижние доли легких.

Клинические проявления связаны с хронической гипоксемией (одышка, цианоз, деформация пальцев по типу «барабанных палочек», полицитемия и др.). Может наблюдаться кровохарканье. При выслушивании легких в зоне поражения можно обнаружить сосудистый шум. Рентгеномографическое исследование выявляет затемнение округлой формы, связанное с расширенными извитыми сосудами. Ангиопульмонография позволяет уточнить диагноз и определить объем хирургического вмешательства, которое является единственным радикальным методом лечения при данном пороке.

АНОМАЛЬНОЕ ВПАДЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН - редкий порок, чаще сочетается с пороками сердца, но встречается и изолированно.

Различают полный и неполный аномальный дренаж легочных вен. При неполном варианте одна или две вены впадают в правую половину сердца, остальные — в левое предсердие, при полном все легочные вены впадают в правое предсердие или систему полых вен, и это, как правило, сочетается с межпредсердным сообщением, благодаря чему левое предсердие наполняется кровью, и больной может жить. Чаще аномально впадают правые легочные вены.

Клинические проявления порока обусловлены гемодинамическими нарушениями и зависят от количества аномально впадающих вен, а также сопутствующих аномалий.

При изолированной транспозиции одной из долевых легочных вен клинические проявления могут долго отсутствовать, тогда как при полном аномальном дренаже легочных вен у ребенка с рождения отмечается тяжелая гипоксия (отставание в физическом развитии, цианоз, одышка,

формирование деформаций концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» и др.).

При частичном аномальном дренаже симптомы гипоксии выражены меньше, цианоз не характерен. В анамнезе у детей отмечаются частые респираторные заболевания. Изменения на ЭКГ зависят от степени нарушения гемодинамики. Обычно определяются признаки гипертрофии правого желудочка, реже — правого предсердия. При дефекте межпредсердной перегородки может выявляться гипертрофия левого предсердия.

При рентгенологическом исследовании в случаях частичной транспозиции легочных вен определяются усиление легочного рисунка, гипертрофия правого желудочка, расширение легочной артерии и ее ветвей. Тень аорты узкая, с уменьшенной амплитудой пульсации. Иногда определяется пульсация корней легких. При впадении вен в верхнюю полую вену отмечается расширение тени сосудистого пучка. При их впадении в правое предсердие выявляются расширение ствола легочной артерии, увеличение тени корней легких, усиление легочного рисунка за счет увеличения диаметра артериальных сосудов.

Особым вариантом аномального дренажа легочных вен является «синдром ятагана». При этом пороке вены правого легкого или, чаще, его нижней доли сливаются в широкий общий ствол, который, проходя через правый купол диафрагмы, впадает в нижнюю полую вену. Рентгенологически это отражается тенью, напоминающей турецкую саблю, идущей вдоль правой границы сердца в краниально-каудальном направлении.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БРОНХОЛЕГочНОЙ СИСТЕМЫ

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГЕМОСИДЕРОЗ ЛЕГКИХ - состояние, характеризующееся отложением в легких железа в виде гемосидерина (первичного или вторичного происхождения) с поражением мелких сосудов легких и межальвеолярных перегородок. Заболевание отнесено в группу аутосомных рецессивных фенотипов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Считают, что важная роль в развитии гемосидероза легких принадлежит врожденному пороку эластической ткани легких, а также хроническому воспалению в интерстиции, облегчающих диапедез эритроцитов. Существует мнение о патогенетической роли селезенки, а также о роли антител к коровьему молоку в возникновении гемосидероза легких. В настоящее время большинство авторов придерживаются иммуноаллергической концепции, согласно которой сенсибилизирующий агент, пока не идентифицированный, вызывает образование аутоантител. Эта теория находит известное подтверждение в том, что стероидные препараты и спленэктомия, эффективные при других аутоиммунных заболеваниях, в известной степени эффективны и при идиопатическом гемосидерозе.

Сущность заболевания сводится к развитию кровоизлияний в альвеолы с последующей импрегнацией солями железа сосудистых и бронхиальных стенок, развитием фиброза и утолщением межальвеолярных перегородок. В альвеолах и синусах лимфатических узлов из гемоглобина образуется большое количество гемосидерина. Его фагоцитоз макрофагами (гемосидерофаги) и появление в мокроте этих клеток является основным критерием диагностики идиопатического легочного гемосидероза.

Развитие диффузных фиброзных изменений в легких может привести к легочной гипертензии и формированию легочного сердца. Заболевание чаще встречается у девочек.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Различают первичный и вторичный гемосидероз легких. При вторичных формах гемосидероза отложение гемосидерина наблюдается при диффузных кровотечениях в альвеолах. Оно может происходить вследствие хронического повышения давления в легочных капиллярах с экстравазацией эритроцитов (например при митральном стенозе или другой форме хронической левожелудочковой недостаточности любой этиологии) или при распространенных васкулитах и тромбоцитопенической пурпуре.

В отличие от этих вторичных форм, сравнительно редких в детском возрасте, идиопатический гемосидероз легких развивается как первичное заболевание. Первичный гемосидероз легких может быть связан также с аллергией к коровьему молоку (синдром Гейнера), с сопровождающим миокардитом и прогрессирующим гломерулонефритом (синдром Гудпасчера).

По течению различают острое, подострое и волнообразное течение гемосидероза легких, а также выделяют период ремиссии и криза.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Заболевание начинается постепенно, чаще выявляется у детей 3—8 лет, хотя первые симптомы в возрасте 4—10 мес не считаются редкостью. Первые симптомы болезни малохарактерны, поэтому диагноз ставится обычно спустя месяцы и годы.

Первыми симптомами могут быть одышка, иногда обструктивного типа, пневмонический статус, реже кровохарканье или появление ржавой мокроты при кашле. Как правило, наблюдается более или менее выраженная анемия.

Заболевание протекает волнообразно, обострения с последующим периодом субкомпенсации сменяются ремиссией. Во время обострения, как правило, наблюдаются дыхательная недостаточность, кашель с кровью или ржавой мокротой, содержащей гемосидерофаги, повышение температуры, часто до фебрильных цифр. В легких можно выявить участки укорочения перкуторного звука, диффузно прослушиваются мелкопузырчатые хрипы.

Острый криз длится обычно 2—4 дня, реже дольше, сменяясь периодом субкомпенсации, когда стихают кашель и одышка, постепенно исчезают хрипы. Анемия, как правило, сопровождающая обострение, в этом периоде постепенно ликвидируется. В ремиссии физикальные изменения в легких отсутствуют, но при выраженных фиброзных измене-

пных в легких наблюдаются дыхательная недостаточность рестриктивного типа, снижение диффузионной способности.

В периоде обострения, как правило, наблюдаются тахикардия, ослабление тонов сердца, увеличение печени, а часто и селезенки. У больных нередко отмечаются генетические стигмы (син- и полидактилия, прогнатизм, деформация ушных раковин) и аллергические проявления (фотодерматозы, полиноз, пищевая и лекарственная аллергия).

Описаны подострые формы без ярких обострений, а также формы с миокардитом.

Своеобразной клинической формой идиопатического гемосидероза является синдром Гудпасчера, наблюдаемый у подростков, чаще у мальчиков. Наряду с идентичными описанными выше легочными проявлениями анемии эти больные имеют пролиферативный или мембранозный гломерулонефрит, ведущий обычно к хронической почечной недостаточности. В генезе этой формы придается значение образованию (возможно, после гриппозной инфекции) антител, реагирующих с базальной мембраной как альвеол, так и клубочков почек.

Как отдельную форму описывают идиопатический гемосидероз с преципитинами к коровьему молоку. Клинически эта форма мало отличается от описанной выше, но у ряда больных есть также хронический ринит и средний отит и отставание в физическом развитии. У части детей с высоким уровнем преципитинов к молоку возникает длительная ремиссия при безмолочной диете, но вынести окончательное суждение о роли этого вида аллергии затруднительно.

При рентгенологическом исследовании в периоде обострения определяются множественные крупные и мелкие очаговые тени, местами сливные. Нередко увеличены лимфатические узлы корня. Оба легочных поля как бы покрыты хлопьями ваты: повторные рентгенограммы обычно указывают на новые очаговые тени и инволюцию старых. Такая полиморфность и изменчивость рентгенологической картины весьма типичны для идиопатического легочного гемосидероза. Быстрое исчезновение участков затемнения показывает, что их субстратом является не столько кровоизлияние, сколько отек, предположительно аллергического генеза.

У ряда больных при ярких клинических признаках обострения рентгенологические изменения могут быть скудными и наоборот.

В периоде ремиссии при небольшой давности процесса рентгенологическая картина может быть малоизмененной, но чаще выявляется не бросающееся в глаза усиление интерстициального рисунка легких, напоминающего мелкую сетку. На этом фоне определяется множество мелких (милиарных) очаговых теней по всему легочному полю; при этом очагов в средних зонах может быть больше, чем в верхушках легких, что создает своеобразную картину бабочки.

Лабораторные данные подтверждают микроцитарную гипохромную анемию (иногда с низким содержанием сывороточного железа), ретикулоцитоз и эритробластическую реакцию костного мозга. Обычны умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ и нерезкая тромбоцитопения. Как прямая, так и непрямая реакция Кумоса редко оказывается положительной.

В иммунном статусе обращают на себя внимание снижение титра комплемента в остром периоде, циркулирующие иммунные комплексы, гипергаммаглобулинемия. Около 10% больных имеют снижение уровня IgA.

Исследование мокроты (или промывных вод желудка у детей раннего возраста) выявляет сидерофаги.

В качестве критериев диагностики гемосидероза легких используют анамнестические данные: перенесенные в анамнезе пневмонии, бронхиты, сопровождающиеся анемией, иктеричностью, кровохарканьем или отхождением «ржавой» мокроты; обострение (криз) провоцируется инфекцией (ОРВИ, бронхит, пневмония, корь и др.) либо возникает на фоне здоровья внезапно: резкая слабость, головокружение, обморок, головная боль, резкая бледность, повышение температуры до 38—40° С; боль за грудиной и в животе. При повторных кризах могут отмечаться аллергические сыпи, бронхиальная астма, аллергический полисерозит, неревматический кардит, кожно-геморрагический синдром.

Клиническими признаками идиопатического гемосидероза легких являются следующие синдромы:

1. Синдром дыхательной недостаточности: одышка, свистящие хрипы, цианоз губ, акроцианоз.

2. Респираторный синдром: кашель, отхождение «ржавой» мокроты, иногда кровохарканье.

3. Бронхолегочный синдром: в легких участки укорочения перкуторного звука, при аускультации множество разнокалиберных влажных хрипов.

4. Симптомокомплекс гемолитической анемии: иктеричность кожи, склер, бледность лица, тоны сердца ослаблены, учащены, печень и селезенка увеличены.

Параклиническими критериями диагностики идиопатического гемосидероза легких могут быть следующие изменения:

а) рентгенограмма легких — множественные мелкие очаговые тени (облаковидные) средней интенсивности, чаще двусторонние на фоне усиленного легочного рисунка, с течением времени очаги пневмосклероза;

б) общий анализ крови — нормоцитарная гипохромная анемия, ретикулоцитоз 30—80%, снижение осмотической стойкости эритроцитов;

в) биохимический анализ крови — повышение непрямого билирубина, изменение содержания сывороточного железа;

г) исследование мокроты и промывных вод желудка — сидерофаги, повышение общего содержания железа;

д) ФВД — рестриктивный тип нарушений, нарушение диффузии газов;

е) биопсия легкого — повышение содержания железа и сидерофагов, фиброз мелких и средних легочных артерий.

Дифференциальный диагноз следует проводить с вторичным гемосидерозом, возникающим вследствие застоя крови в легких при пороках сердца, с милиарным туберкулезом легких, пневмонией, гемолитической анемией другой этиологии, саркоидозом, синдромом Гудпасчера, пороком развития сосудов бронхов, язвенной болезнью.

ЛЕЧЕНИЕ. При наличии у больного идиопатического гемосидероза следует назначать, прежде всего, кортикостероидные препараты (преднизолон по 1—2 мг/кг) на фоне безмолочной диеты. В период криза преднизолон по 2 мг/кг/сут, а при тяжелых кризах — в первые 3—4 дня доза повышается до 3—4 мг/кг/сут, при достижении улучшения состояния и прекращения гемолиза эритроцитов дозу снижают до 0,4 мг/кг/сут и продолжают применять преднизолон еще в течение 3—4 недель после достижения ремиссии.

Безмолочная диета у определенного числа больных приводит к длительной ремиссии; хотя это наблюдается далеко не у всех детей и редко в возрасте старше 5 лет, попытка диетотерапии вполне оправдана. Если строгая безмолочная диета в течение месяца у детей с прогрессирующим процессом дает ремиссию, то такая диета проводится и дальше. У детей, имевших ранее ремиссии, длительность начальной безмолочной диеты должна по крайней мере превышать длительность ремиссии. Исключать следует не только молочные и содержащие молоко продукты, но и говядину и желатин; после наступления ремиссии можно расширить диету, вводя хорошо проваренное мясо.

При неэффективности указанного лечения наряду с кортикостероидами рекомендуются иммунодепрессанты — азатиоприн (по 3 мг/кг/сут) или циклофосфамид (по 2 мг/кг/сут), причем не только в остром периоде, но и в качестве поддерживающей терапии.

С целью связывания и удаления железа из легких применяется десферал внутривенно капельно не более 15 мг/кг/ч (максимальная суточная доза — 50—70 мг/кг массы тела).

В случаях рефрактерности гемолиза к консервативной терапии показана спленэктомия.

ПРОГНОЗ. Больные умирают в период очередного криза от легочного кровотечения либо от дыхательной и сердечной недостаточности. Средняя продолжительность жизни 3—3,5 года. Применение стероидных гормонов, как правило, в сочетании со спленэктомией позволяет значительно удлинить ремиссии, уменьшить тяжесть кризов и продлить жизнь на 5—10 лет, а возможно и более.

ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА - генетически детерминированная недостаточность (или отсутствие) фермента альфа-1-антитрипсина, проявляющаяся протеолитическим действием на легочную ткань с развитием панлобулярной эмфиземы. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Среди многочисленных наследственных заболеваний с расшифрованным биохимическим дефектом лишь немногие вовлекают органы дыхания, обычно без специфических черт поражения. Лишь одно из них — наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина (A1-AT) — в первую очередь проявляется патологическими изменениями в легких — панлобулярной эмфиземой.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Прежде чем рассмотреть патогенез поражения легких и других органов при дефиците альфа-1-антитрипсина, необходимо отметить, что A1-AT является основной антипротеазой,

которая нейтрализует избыток протеаз, выделяемых как микроорганизмами, так и клетками макроорганизма. А1-АТ синтезируется в печени в шероховатой эндоплазматической сети. Он содержится в альфа-1-фракции белков сыворотки крови и составляет 80—90% всех альфа-1-глобулинов сыворотки. А1-АТ ингибирует трипсин и другие протеазы. А1-АТ является основным ингибитором эластаз, выделяемых альвеолярными макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, обеспечивая 90% антиэластазной активности (10% приходится на альфа-2-макроглобулин, альфа-антихемотрипсин и низкомолекулярные тканевые эластазы).

Имея сравнительно небольшую молекулярную массу (54 000), А1-АТ хорошо проникает в ткани; он выполняет и транспортную функцию, возвращаясь вместе со связанной протеазой в кровяное русло, где она подвергается действию других ингибиторов и ретикулоэндотелиальной системы.

Ген, кодирующий А1-АТ, локализован на хромосоме 14. А1-АТ наследуется серией кодоминантных аллелей, обозначаемой как система *Pi*. В этом локусе существует около 75 различных аллелей, которые можно выделить методом изоэлектрического фокусирования или электрофореза в агарозе в кислой среде либо методом полимеразной цепной реакции.

В норме встречается аллель *M*. Аллели *Z* и *S* — наиболее часто встречающиеся патологические аллели, предрасполагающие к возникновению заболевания. Структура антитрипсина *Z* отличается от таковой для *M* заменой в одном пептиде глютаминовой кислоты на лизин, в антитрипсине *S* — на валин.

От каждого родителя наследуется по одному гену. Результатом их сочетания являются нормальный, промежуточный, низкий или нулевой уровень сывороточного А1-АТ. Большинство (90%) людей имеют фенотип *PiMM* (т.е. гомозиготны по гену *M*), 2—3% — *PiMZ*, 3—5% — ***PiMS* (т.е. гетерозиготны)** и 0,03—0,015% (т.е. 1 на 3000—6000 новорожденных) — ***PiZ*** (гомозиготны по гену *Z*).

При генетическом варианте *PiMM* (ингибитор протеаз) активность сывороточного А1-АТ нормальная и составляет 20—53 мкмоль/л. Его нормальное количество обеспечивает инактивацию 0,9—1,3 мг трипсина 1 мл сыворотки. При варианте *PiZZ* она снижена до 2,5—7 мкмоль/л, а при *PiOO* не выявляется. Лица с фенотипом *PiZ* имеют активность А1-АТ менее 0,3 (т.е. 1 мл их сыворотки инактивирует менее 0,3 мг трипсина). В обоих последних случаях повышается риск развития эмфиземы. При генетических вариантах *PiSS* и *PiMZ* активность А1-АТ составляет 50—60% от нормальной. Риск развития заболевания легких при этом не повышен. При варианте *PiSZ* активность А1-АТ снижена до 8—19 мкмоль/л, что сопровождается умеренным риском развития эмфиземы. Гетерозиготы *PiMZ* и *PiMS* имеют активность в интервале 0,3—0,8. Описаны лица с фенотипом *Pi-null*, вообще не имеющие этого ингибитора. У лиц с фенотипом *PiZ* в гепатоцитах накапливается белок, иммунологически близкий, но не идентичный А1-АТ и не поступающий в кровь. У этих детей может развиваться цирроз печени в раннем возрасте.

Важно подчеркнуть, что в норме уровень А1-АТ повышается во время инфекционного заболевания, беременности, острого стресса (наприм:

мер операционного) в 2—3 раза; у гетерозигот он также повышается, достигая нормального или даже более высокого уровня. У гомозигот PiZ уровень ингибитора обычно остается низким и при стрессе. Эту особенность следует учитывать при определении уровня A1-AT: в острой фазе заболевания выявление гетерозигот количественным методом затруднено, так как может оказаться нормальным.

Недостаточность A1-AT приводит к повышению активности протеолитических ферментов, особенно эластазы нейтрофилов. Главной мишенью ферментов служат легкие, в которых они повреждают альвеолы, что ведет к развитию эмфиземы.

Из микробных возбудителей легких выраженной эластазной активностью обладает лишь *Pseudomonas aeruginosa*, который также повреждает A1-AT; именно с этим связано возникновение множественных полостей деструкции при пневмониях, вызванных этим микроорганизмом, в том числе у больных муковисцидозом. Другие возбудители, не обладающие эластазной активностью, у лиц с дефицитом A1-AT могут повреждать эластин лишь опосредованно, способствуя увеличению числа лейкоцитов в легких.

Развитие панлобулярной эмфиземы у лиц с дефицитом A1-AT, таким образом, объясняется недостаточным подавлением собственных эластаз организма, в основных лейкоцитарных. Всякие воздействия на ткань легкого, как инфекционные, так и токсические, в том числе раздражающие ингалянты, ведущие к увеличению числа гранулоцитов и макрофагов, способствуют накоплению избытка эластаз, вызывающих распад эластина. Следует отметить, что при дефиците A1-AT **нередко наблюдается вовлечение печени в патологический процесс. Но только фенотип PiZZ достоверно связан с заболеванием печени. Оно не обусловлено низкой активностью циркулирующего A1-AT, поступающего в печень, поскольку при других фенотипах с низкой активностью циркулирующего A1-AT повреждение печени не развивается.** По-видимому, поражение печени обусловлено внутривнутрипеченочным накоплением A1-AT. Исследования молекулярной структуры показали, что при ZZ-мутации происходит полимеризация белковых единиц. В норме активная петля заходит между р-завитками так называемой А-складки белка и он взаимодействует с эластазой и другими ферментами. В случае мутантного ZZ-белка проникновение петли с активным центром невозможно. Она остается снаружи и поэтому приобретает способность включаться в А-складку соседней ZZ-молекулы. Из-за полимеризации большая часть A1-AT остается в гепатоците. Предполагают, что поражение печени обусловлено накоплением белка, однако механизм окончательно не выяснен. Полимеризация ZZ-белка происходит спонтанно или под влиянием провоцирующих факторов, например при повышении температуры. Однако мутация A1-AT — не единственная причина его накопления. В клетках, полученных от больного с недостаточностью tti-антитрипсина и поражением печени, было выявлено также угнетение разрушения ZZ-белка в эндоплазматической сети. Таким образом, вариант клинического течения зависит не только от аномального белка, вырабатываемого у больных с PiZZ, но также и от других клеточных

механизмов, пока еще мало изученных. При гистологическом исследовании печени заболевание при остром начале напоминает неонатальный гепатит, с тем лишь отличием, что не определяются гигантские клетки. Через 12 нед в перипортальных гепатоцитах обнаруживаются резистентные к действию диастазы и окрашивающиеся отчетливо в ШИК-реакции внутриклеточные глобулы, которые также специфически окрашиваются в реакции с α -1-антитрипсиниммунопероксидазой. В печени повышено содержание меди. При электронной микроскопии в расширенной шероховатой эндоплазматической сети видны скопления белка, флуоресцирующие при обработке антителами против A1-AT.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина гомозиготной формы дефицита A1-AT у детей характеризуется развитием прогрессирующей эмфиземы, обострения которой сопровождались обструктивным синдромом и картиной рецидивирующего бронхита. Иногда у больных наблюдается повторная пневмония, которая может завершаться пневмосклерозом пораженной доли. Гетерозиготный дефицит A1-AT обнаружен у 12,5% детей с бронхиальной астмой и астматическим бронхитом, обследованных в периоде ремиссии. Хотя в ряде работ повышения числа гетерозигот среди детей с неспецифическими заболеваниями органов дыхания не найдено, приведенные выше данные указывают на возможность несколько большей подверженности детей-гетерозигот рецидивирующим бронхитам с обструктивными явлениями. Критериями диагностики заболевания могут служить такие анамнестические данные как наличие хронической патологии бронхолегочной системы у родственников, частые бронхиты у ребенка, может быть клиника бронхиальной астмы. Клиническими признаками заболевания могут быть:

1. Симптомы хронической гипоксии, деформирование концевых фаланг по типу «барабанных палочек», дистрофия.
2. Синдром дыхательной недостаточности — ранняя прогрессирующая одышка, цианоз.
3. Респираторный синдром — кашель упорный, с мокротой.
4. Бронхолегочный синдром — вздутие грудной клетки, высокий коробочный звук при перкуссии; ослабленное дыхание, рассеянные сухие хрипы; экскурсия диафрагмы ограничена.

Суммируя приведенные выше данные, можно сказать, что проявления дефицита A1-AT у детей наблюдаются нечасто, как правило, не имеют характерных черт. Причины раннего развития выраженной патологии неясны; возможно, имеет значение сочетанный наследственный дефект или неблагоприятные внешние факторы.

Вопрос о дефиците A1-AT возникает у детей с выраженной диффузной эмфиземой на рентгенограмме, хронической бронхиальной обструкцией (снижение ЖЕЛ, увеличение 00 и ФОЕ) и нарушением легочного кровотока. Эти изменения стойкие и полностью или частично рефрактерные к бронходилататорам.

Простейшим методом определения дефицита A1-AT является электрофорез белков сыворотки: полное или почти полное отсутствие альфа-1-фракции говорит об очень вероятном дефиците. Следующим этапом

является количественное определение антитриптической активности сыворотки, для чего используется метод В.А. Шатерникова (норма 300—500 ед.). Концентрацию собственно А1-АТ измеряют методом встречной иммунодиффузии или другими иммунохимическими методами. Генетическое титрование проводится методом перекрестного электрофореза в кислом крахмальном геле.

Дифференциальный диагноз проводят с бронхиальной астмой, эмфиземой, обусловленными пороками развития (дефицит хрящей бронхов, бронхиолоэктатическая эмфизема).

ЛЕЧЕНИЕ. В связи с отягощающим действием раздражающих ингалянтов следует полностью оградить больного от табачного и иного дыма, вплоть до смены жительства. Любые проявления бактериального процесса должны подавляться антибактериальными средствами. Постуральный дренаж и вибромассаж показаны больным с признаками хронического бронхита. При выраженной гипоксии применяется кислородотерапия, спазмолитики назначают при спастическом компоненте.

Некоторые авторы отмечают некоторое улучшение после применения глюкокортикоидов и ингибиторов протеаз (трасилол и др.).

Что касается специфической терапии, при поражении легких назначают заместительную терапию синтетическим ферментом или А1-АТ, выделенным из плазмы. Однако вследствие короткого периода полувыведения заместительная терапия альфа-1-фракцией глобулинов неэффективна. Ведется разработка синтетических антиэластаз, а также методов мобилизации накопленного в гепатоцитах антитрипсина.

Недостаточность А1-АТ — второе по частоте заболевание в детском возрасте, при котором выполняют трансплантацию печени. Выживаемость и осложнения после трансплантации аналогичны таковым при других заболеваниях.

По мере уточнения молекулярных механизмов повреждения гепатоцитов могут появиться новые подходы к лечению, например применение пептидов, предотвращающих ZZ-полимеризацию путем заполнения щели в А-складке; пока эти подходы носят лишь предположительный характер.

ПРОГНОЗ. Выявление ребенка с дефицитом А1-АТ становится поводом для обследования родственников и проведения профилактических мероприятий. Всем выявленным гетерозиготам следует запретить курение, использование протеолитических ферментов. Необходима соответствующая профориентация: исключаются специальности, связанные с ингаляционным воздействием (шахты, горячие металлургические цехи, цементное производство и др.). Вакцинация против кори, гриппа обязательна. ОРЗ у этих лиц должны лечиться особенно энергично.

Глава 3

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Врожденный порок сердца — это патологическое состояние, характеризующееся аномалиями развития сердца и магистральных сосудов, возникшее вследствие нарушения эмбриогенеза в период 2—8-й недель беременности под влиянием неблагоприятных факторов внешней (вирусы, токсические вещества и др.) и внутренней (продукты измененного обмена веществ и др.) среды на фоне наследственной (полигенной) предрасположенности.

Врожденные пороки сердца представляют сложную проблему современной клинической педиатрии как в медицинском, так и в социальном плане. Это связано, прежде всего, с тем, что распространенность врожденных пороков сердца достаточно высока и составляет среди новорожденных в разных странах мира 0,8—1%. Причем врожденные пороки сердца составляют 30% от числа всех врожденных пороков развития. Для детей с врожденными пороками сердца характерна высокая летальность: от 55 до 70% детей с врожденными пороками сердца без хирургической коррекции не доживают до) года.

Врожденные пороки сердца отличаются сложностью диагностики, особенно в первые месяцы жизни ребенка. В частности, при рождении врожденные пороки сердца диагностируются только у 47% детей, а в течение первого года жизни — у 93%.

ЭТИОЛОГИЯ. Врожденные пороки сердца формируются в результате нарушения эмбриогенеза в период 2—8-й недели беременности. Среди причин врожденных пороков сердца можно выделить следующие: 1) хромосомные нарушения — 5%; 2) мутация одного гена — 2—3%; 3) факторы среды (алкоголизм родителей, краснуха, медикаменты и др.) — 1—2%; 4) полигенно-мультифакториальное наследование — 90%.

Врожденные пороки сердца, в частности, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок и др., наиболее часто возникают при хромосомных абберациях, связанных с трисомией по 21, 18 и 13-й парам хромосом (*табл. 25*). При аномалиях половых хромосом врожденные пороки сердца бывают значительно реже. При этом пороки сердца, которые ассоциируются с хромосомными аномалиями, всегда являются частью синдрома полисистемных пороков развития, а не изолированными дефектами.

Врожденные пороки сердца у детей с хромосомными абберациями

Заболевания	Частота, %	Врожденные пороки сердца
5p-(Chi du Chat syndrome)	25	ДМЖП, ОАП, ДМПП
Трисомия D (13)	90	ДМЖП, ОАП, декстрокардия
Трисомия E (18)	99	ДМЖП, ОАП, СЛА
Трисомия 21 (болезнь Дауна)	50	ДМЖП
Turner's syndrome (ХО)	35	КА, АС, ДМПП
Синдром Клайнфельтера (XXY)	15	ОАП, ДМПП

Примечание. ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки;
ОАП — открытый артериальный проток;
ДМПП — дефект межпредсердной перегородки;
АС — стеноз аорты;
КА — коарктация аорты;
СЛА — стеноз легочной артерии

При мутации единичных генов врожденные пороки сердца сочетаются с аномалиями развития других органов. Пороки развития сердечно-сосудистой системы являются частью синдрома с аутосомно-доминантным (синдромы Холта-Орама, Нунана, Крузона, Марфана и др.), аутосомно-рецессивным (синдромы Гурлера, Картагенера и др.) типами наследования.

Наряду с этим имеет значение наследственная (полигенно-мультифакториальная) предрасположенность, для некоторых врожденных пороков сердца характерна генетическая основа.

К повреждающим факторам внешней среды, которые могут приводить к формированию врожденных пороков сердца, относят воздействие рентгеновского и ионизирующего излучения некоторых лекарственных препаратов (амфетамины, противосудорожные препараты, триметадон, литий и др.), инфекционных и вирусных агентов (краснуха и др.), алкоголя и др.

Кроме указанных этиологических факторов, выделяют факторы риска рождения ребенка с врожденным пороком сердца, которыми являются возраст матери, эндокринные нарушения, токсикоз в I триместре и угроза прерывания беременности, мертворождение в анамнезе, наличие в семье других детей с врожденными пороками развития и др.

При семейных формах врожденных пороков сердца и сочетании их с хромосомными болезнями обязательно обследование ребенка и родственников в медико-генетическом центре. При этом с целью пренатальной диагностики используют амниоцентез.

При медико-генетическом консультировании по поводу хромосомных аномалий, ассоциирующихся с врожденными пороками сердца, необходимо учитывать, что если у пробанда диагностирована трисомия, то риск развития врожденного порока сердца у ребенка равен 1%, а при наличии у родителя сбалансированной транслокации — 2—10%.

При медико-генетическом консультировании по поводу менделирующих нарушений супружескими парами, относящимися к группе риска, необходимо сообщить об относительно высокой вероятности наследования мутантного гена: 50% для аутосомно-доминантных нарушений (наличие врожденного порока сердца у родственников I степени — родители, братья, сестры) и 25% для аутосомно-рецессивных (врожденный порок сердца у родственников II степени — бабушки, дедушки, дяди и тети), при наличии врожденного порока сердца у родственников III степени (двоюродные братья и сестры) вероятность составляет 13%.

В случаях мультифакторных врожденных пороков сердца возможность рождения здорового ребенка в семье, в которой уже есть ребенок с врожденным пороком сердца, составляет 97%. При медико-генетическом консультировании необходимо учитывать риск возникновения врожденного порока сердца у сибса: при тетраде Фалло он составляет 2,5%, при транспозиции магистральных сосудов — 2%, при общем артериальном стволе — 1%, при дефекте межжелудочковой перегородки — 3%, при коарктации аорты — 2%. При этом риск развития патологии выше, если порок у матери, а не у отца.

Клиническая симптоматика и патофизиология гемодинамики порока зависят от имеющихся анатомических нарушений, которые определяются сообщениями между правыми и левыми камерами сердца или магистральными сосудами, а также величиной давления в камерах сердца и магистральных сосудах (табл. 26).

Таблица 26

Давление в полостях сердца и крупных сосудах у детей

	Давление, мм рт. ст.	
	Систолическое	Диастолическое
Правое предсердие	2 - 3	- 2 — + 2
Правый желудочек	30	3 - 5
Легочная артерия	30	10
Левое предсердие	8	5
Левый желудочек	100	8—10
Аорта	100	60

КЛАССИФИКАЦИЯ. Поскольку в настоящее время известно более 200 разновидностей врожденных пороков, то создание единой их классификации имеет определенные трудности. Однако более 80% всех врожденных пороков сердца составляют 8 пороков: дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, коарктация аорты, стеноз аорты, транспозиция магистральных сосудов, стеноз легочной артерии и болезнь Фалло. Данные о частоте встречаемости врожденных пороков сердца в разных возрастных группах представлены в таблице 27.

**Частота встречаемости (%) врожденных пороков
сердца в разных возрастных группах**

Вид порока	Дети грудного возраста	Дети старшего возраста	Дети старших возрастных групп
Дефект межжелудочковой перегородки	25	24	15
Дефект межпредсердной перегородки	10	12	15
Открытый артериальный проток	12	15	15
Тетрада Фалло	7	10	15
Транспозиция магистральных сосудов	8	3	2
Атрезия правого атриовентрикулярного клапана	1	1,5	1
Стеноз легочной артерии	6	10	15
Стеноз аорты	3	6	5
Коарктация аорты	9	4	8
Другие	12	10	7

В настоящее время в клинической практике наиболее часто используют классификацию, предложенную В.С. Morgan в 1978 году. В основу данной классификации положен патофизиологический принцип с разделением врожденных пороков сердца по нарушению гемодинамики в большом и малом круге кровообращения, а также возможность клинического распознавания врожденных пороков сердца на основании доступных клинических и инструментальных методов исследования.

Первоначально врач определяет наличие цианоза при осмотре больного в состоянии покоя или при физической нагрузке (плач, физическая нагрузка). Далее уточняется состояние малого круга кровообращения (гипо- или гиперволемия) с помощью аускультации (характер II тона над легочной артерией) и рентгенографии сердца. Эти данные сопоставляются с результатами электрокардиографического исследования, что позволяет уточнить характер гипертрофии и перегрузки камер сердца.

Классификация врожденных пороков сердца у детей представлена в таблице 28.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Клиника врожденных пороков сердца весьма многогранна и определяется тремя основными факторами: анатомическими особенностями порока, степенью компенсации и возникающими осложнениями порока. Существует определенная периодичность в течении врожденных пороков сердца, что позволяет выделить три фазы.

Первая фаза (первичной адаптации) характеризуется приспособлением организма ребенка к нарушениям гемодинамики, вызванным по-

Классификация врожденных пороков сердца у детей

Нарушение гемодинамики	Без цианоза	С цианозом
С обогащением малого круга кровообращения	Открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, атриовентрикулярная коммуникация	Комплекс Эйзенменгера, транспозиции магистральных сосудов, общий артериальный ствол
С обеднением малого круга кровообращения	Изолированный стеноз легочной артерии	Болезнь Фалло, атрезия трехстворчатого клапана, транспозиция магистральных сосудов со стенозом легочной артерии, общий ложный артериальный ствол, болезнь Эбштейна
С обеднением большого круга кровообращения	Изолированный аортальный стеноз Коарктация аорты	
Без нарушений гемодинамики	Истинная и ложная декстрокardia, аномалии положения дуги аорты и ее ветвей, небольшой дефект межжелудочковой перегородки (в мышечной части)	

роком. Эта фаза определяется временем приспособления сердечно-сосудистой системы и организма в целом к условиям неадекватной гемодинамики. Реакции адаптации и компенсации у ребенка раннего возраста находятся в состоянии неустойчивого равновесия или относительной слабости. Сердечная деятельность в этой фазе характеризуется неустойчивым равновесием, и на фоне нарастающих физических нагрузок в процессе роста ребенка или интеркуррентных заболеваний легко развивается недостаточность (декомпенсация) кровообращения. При небольших нарушениях гемодинамики клинические проявления болезни могут быть мало выражены. При значительных нарушениях гемодинамики возникает нестойкая гиперфункция миокарда, поэтому легко развивается декомпенсация. В раннем возрасте сравнительно несложный анатомический порок (открытый артериальный проток, дефекты перегородок сердца и др.) может протекать очень тяжело и привести к смерти больного. Продолжается фаза адаптации при неосложненном течении 2—3 месяца, при наличии осложнений — до 1,5—2 лет.

Если дети с врожденным пороком сердца не гибнут в первой фазе болезни, то обычно после 2—3 лет жизни наступает значительное улучшение их состояния и развития. Это улучшение связано с компенсацией организмом ребенка вызванных пороками нарушений гемодинамики

и газообмена. Наступает вторая фаза — фаза относительной компенсации. Она наступает в связи с включением всех компенсаторных механизмов организма, в том числе и гипертрофии миокарда. В этот период наблюдается устойчивость сердечной деятельности, субъективные жалобы уменьшаются или отсутствуют, несмотря на тяжелое заболевание, улучшается физическое развитие и моторная активность больного, отмечается резистентность к инфекциям. Продолжительность фазы относительной компенсации — от нескольких месяцев до 20—30 лет.

Вслед за второй фазой, независимо от ее длительности, неизбежно развивается третья фаза течения порока — терминальная. Она обусловлена появлением выраженных дистрофических изменений в миокарде и наступает при исчерпании компенсаторных возможностей. В этой фазе развивается хроническая (поздняя, вторичная) сердечная недостаточность кровообращения. Развитие сопутствующих заболеваний и осложнений способствуют возникновению этой фазы болезни, которая неизбежно заканчивается смертью больного. Успехи кардиоревматологии и кардиохирургии обусловили значительное уменьшение числа больных детей в данной фазе течения.

Этим можно объяснить разнообразие в лечении одного и того же анатомического порока, когда наблюдается то тяжелое течение с ранними осложнениями и даже смертью ребенка, то более мягкое течение, когда порок длительное время не диагностируется и даже при распознавании не вызывает большой тревоги у родителей и врачей, пока нарушение сердечной деятельности или тяжелые осложнения не приводят к развитию угрожающего состояния. Поэтому даже точное распознавание формы порока еще не определяет прогноз.

Особенности клинического течения фаз врожденных пороков сердца нашли патофизиологическое объяснение в работах Ф.З. Меерсона и соавторов о компенсаторной гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. Авторы выделили три стадии компенсаторной гиперфункции сердца. Первая, аварийная, стадия развивается непосредственно после возникновения порока и характеризуется увеличением интенсивности функционирования структур миокарда. Эта стадия процесса нередко сопровождается признаками острой сердечной недостаточности: снижением максимальной силы и скорости сокращения миокарда, развитием отеков и асцита. Увеличивается интенсивность функционирования структур миокарда, что вызывает изменения обмена и гипертрофию.

При второй стадии завершающейся гипертрофии и относительно устойчивой гиперфункции отмечается нормальная интенсивность функционирования структур миокарда. Гиперфункция относительно устойчива, но исподволь развиваются в данной стадии нарушения обмена, структуры и регуляции сердца.

Третья стадия прогрессирующего кардиосклероза и постепенного истощения проявляется снижением интенсивности синтеза нуклеиновых кислот и белков в гипертрофированном миокарде. Наряду с изнашиванием сердца, по-видимому, прогрессирует изнашивание и его регулирующих механизмов.

ДИАГНОСТИКА. Клиническая диагностика врожденного порока сердца имеет следующие этапы: 1) подтверждение наличия врожденного порока сердца у ребенка; 2) определение основных гемодинамических нарушений, вызванных пороком, т.е. распознавание синдромной принадлежности порока; 3) уточнение анатомического варианта порока; 4) выяснение функционального диагноза, т.е. уточнение фазы течения порока; 5) выявление имеющихся осложнений.

Цианоз при врожденных пороках сердца наблюдается в случае увеличения количества восстановленного гемоглобина эритроцитов до 50 г/л. На увеличение содержания восстановленного гемоглобина влияют следующие факторы: 1) степень использования кровью кислорода в легких (последнее имеет значение при возникновении препятствия току крови, например, при стенозе легочной артерии либо при развитии склероза сосудов малого круга); 2) увеличение количества венозной крови, поступающей в большой круг кровообращения при наличии сброса крови из правых отделов сердца в левые; 3) степень использования кислорода тканями.

Развитие цианоза, как правило, сопровождается изменениями периферической крови — полицитемией и гипергемоглобинемией. Хроническая кислородная недостаточность приводит к изменению ногтевых фаланг — они приобретают форму «барабанных палочек».

При подозрении на врожденный порок сердца необходимо сопоставление клинических признаков с АД (измеренным на руках и ногах), дополнительное проведение рентгенологического исследования, регистрация ЭКГ и клинического анализа крови, что позволяет в 90% случаев распознать анатомический вариант порока без применения специальных методов исследования — ангиокардиографии, зондирования сердца и т.д. Значительно помогает в уточнении анатомического диагноза врожденного порока сердца эхокардиография.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ОБОГАЩЕНИЕМ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Для данной группы пороков характерны сходные нарушения гемодинамики, когда в малый круг кровообращения поступает больше крови, чем в большой. Клинические особенности при этих нарушениях гемодинамики определяются развитием гиперволемии в малом круге кровообращения и ранней сердечной недостаточностью, склонностью к затяжным и повторным пневмониям или респираторным инфекциям.

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК. Это врожденный порок сердца, обусловленный функционированием артериального (боталлова) протока, который соединяет начальную часть нисходящей дуги аорты с легочной артерией в области ее бифуркации, по истечении срока его закрытия (рис. 16).

У большинства новорожденных артериальный проток прекращает функционирование в первые часы или дни после рождения. Анатоми-

ческая облитерация артериального протока заканчивается к 6—8-й неделе внеутробной жизни ребенка.

Открытый артериальный проток считается врожденным пороком сердца, если он продолжает функционировать более 3—4 недель после рождения ребенка.

Открытый артериальный проток является одним из наиболее распространенных пороков: по клиническим данным, его частота составляет 10—18% всех врожденных пороков сердца. Причем частота встречаемости открытого артериального протока у новорожденных имеет прямую зависимость от массы тела при рождении и наличия синдрома дыхательных расстройств.



Рис. 16. Схема открытого артериального протока

ГЕМОДИНАМИКА. Гемодинамические нарушения заключаются в сбросе крови из аорты в легочную артерию. Это происходит как во время систолы, так и диастолы, поскольку давление в аорте значительно выше (100/60 мм рт. ст.), чем в легочной артерии (30/10 мм рт. ст.), в обеих фазах сердечного цикла. Исключение составляют дети первых месяцев жизни, у которых отсутствует диастолический градиент давления, и поэтому сброс происходит только в систолу. Это приводит к переполнению малого круга кровообращения и перегрузке левых камер сердца, которые расширяются, а стенки гипертрофируются.

В результате переполнения малого круга кровообращения, а также передачи давления из аорты через проток развивается легочная гипертензия. При этом наблюдается перегрузка правого желудочка. В большой круг кровообращения поступает уменьшенное количество крови.

Если сопротивление в малом круге кровообращения превышает таковое в большом, то возникает обратный веноартериальный сброс и появляется цианоз.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. У большинства детей при небольших и средних размерах открытого артериального протока клинические проявления заболевания выявляются в конце первого года или на 2—3-м году жизни. Обычно эти дети до появления клинических симптомов порока хорошо развиваются физически и психомоторно.

При осмотре выявляется бледность кожных покровов, выражена пульсация сосудов шеи, особенно при большом объеме шунта. Может наблюдаться цианоз нижней половины тела при крике, натуживании, исчезающий тотчас после прекращения нагрузки. При высокой легочной гипертензии и веноартериальном сбросе крови (из легочной артерии в аорту) может наблюдаться стойкий цианоз кожи и слизистых оболочек. Деформация грудной клетки наблюдается редко, но постепенно может формироваться парастернальный «сердечный горб».

Пальпаторно ощущается усиление верхушечного толчка, который смещен влево и книзу. Он разлитой и приподнимающийся. Определяется систолодиастолическое дрожание, максимально выраженное во II межреберье слева у грудины. Систолическое дрожание отсутствует у больных с небольшим протоком или при развитии высокой легочной гипертензии. Для открытого артериального протока характерен высокий и быстрый пульс. Систолическое АД несколько повышено, а диастолическое АД резко снижено (до 30—40 мм рт. ст.). При этом увеличивается пульсовое давление.

С помощью перкуссии выявляется смещение границ относительной тупости сердца влево, которое происходит в результате гипертрофии левых отделов сердца.

При аускультации для больных с открытым артериальным протоком типичным является грубый систолодиастолический шум, который описывают как «машинный шум» (или «шум мельничного колеса», или шум «раската грома»). *Punctum maximum* этого шума находится во II межреберье слева у грудины. Шум проводится в левую подключичную область и на спину (в межлопаточное пространство). При задержке дыхания он ослабевает, а при глубоком вдохе усиливается.

По мере развития легочной гипертензии диастолический компонент шума уменьшается, а затем вовсе исчезает. Это указывает на развитие легочной гипертензии, когда выравнивается давление в большом и малом круге кровообращения. Затем одновременно с появлением одышки и цианоза вновь возникает систолический шум над областью легочной артерии, свидетельствующий об изменении направления или возникновении венозно-артериального шунта крови. Ослабление шума при открытом артериальном протоке является угрожающим симптомом, свидетельствующим о приближении терминальной фазы порока.

Для аускультативной картины открытого артериального протока типичным является резко усиленный II тон над легочной артерией за счет закрытия пульмонального клапана, что указывает на наличие легочной гипертензии.

При больших размерах протока (относительно диаметра аорты) клиническая картина характерна уже с первых дней жизни и проявляется признаками сердечной недостаточности (одышка, тахикардия, гепатоспленомегалия), отставанием в физическом и моторном развитии, снижением толерантности к физической нагрузке (при кормлении, ходьбе, беге). При этом на верхушке выслушивается грубый среднедиастолический шум.

Для подтверждения диагноза открытого артериального протока используют ЭКГ, ФКГ, ЭхоКГ и рентгенографию.

На ЭКГ электрическая ось сердца расположена нормально или отклонена влево. Имеют место признаки гипертрофии левого желудочка, из которых самым ранним является увеличение амплитуды зубца R и появление зубца Q в отведениях V5-V6. Признаки гипертрофии левого предсердия появляются при большом диаметре протока. Отклонение электрической оси вправо и признаки гипертрофии обоих желудочков или правого желудочка возникают при развитии легочной гипертензии. Систолический показатель часто увеличен.

У больных с открытым артериальным протоком на ФКГ во II—III межреберье слева от грудины сразу или через небольшой промежуток от I тона определяется высокоамплитудный, ромбовидный систоло-диастолический шум (нарастающий систолический шум, который перекрывает II тон и постепенно убывает в диастоле). Кроме того, выявляется увеличение амплитуды II тона.

На ЭхоКГ отмечается увеличение полости левого желудочка, а также отношения размера левого предсердия к диаметру аорты, которое превышает 1,2 (в норме — 0,7—0,85). Допплеровское эхокардиографическое исследование позволяет определить наличие шунта.

При рентгенологическом исследовании выявляется увеличение левых отделов сердца (за счет гипертрофии левого желудочка и левого предсердия), усиление легочного рисунка, а также отмечается выбухание дуги легочной артерии, что обуславливает сглаженность сердечной талии за счет расширения основного ствола и левой ветви легочной артерии. Определяется некоторое расширение восходящей части дуги аорты. При развитии легочной гипертензии наблюдается увеличение правых отделов сердца и значительное выбухание дуги легочной артерии.

ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ. Характеризуется наличием отверстия в межпредсердной перегородке в связи с отсутствием септальной ткани (рис. 17). Это один из наиболее распространенных пороков сердца. Его частота, по клиническим данным, составляет 10—15% всех врожденных пороков сердца.

Анатомически различают: 1) дефекты вторичной перегородки (*Ostium secundum*), которые могут быть расположены центрально в области овального окна, у устья нижней поллой вены, множественные дефекты и полное отсутствие межпредсердной перегородки; 2) первичные дефекты (*Ostium primum*) по эмбриологическому признаку можно объединить в группу пороков развития атриовентрикулярного канала.

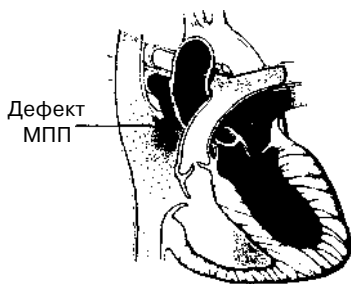


Рис. 17. Схема дефекта межпредсердной перегородки (МПП) сердца

ГЕМОДИНАМИКА. Нарушения гемодинамики при этом пороке определяются сбросом артериальной крови из левого (давление 8 мм рт. ст.) в правое (давление 2 мм рт. ст.) предсердие, т.е. слева направо. Это приводит к увеличению минутного объема малого круга кровообращения. В результате возникает диастолическая перегрузка и дилатация полости правого желудочка.

Однако сброс крови в результате наличия градиента давления наблюдается только при небольших размерах дефекта. При больших дефектах градиент давления в правом и левом предсердиях практически отсутствует, поэтому объем сброса крови определяется относительной

растяжимостью обоих желудочков во время диастолы и соотношением конечно-диастолического давления в их полостях.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Порок распознается при рождении или в течение первого года жизни у 40% больных, у остальных — позже, обычно в возрасте 2—5 лет.

В анамнезе этих больных отмечается склонность к повторным респираторным заболеваниям и пневмонии в первые годы жизни. При вторичном дефекте, как правило, наблюдается одышка, быстрая утомляемость, боли в области сердца, сердцебиение при физической нагрузке.

При осмотре отмечается бледность кожных покровов за счет сброса насыщенной кислородом крови из левого предсердия в правое, нередко малиновый оттенок губ, одышка при физической нагрузке, с возрастом — «сердечный горб».

При пальпации верхушечный толчок ослабленный, неразлитой, иногда определяется систолическое дрожание.

Характерно расширение сосудистого пучка влево в результате увеличения основного ствола и левой ветви легочной артерии. Поэтому при перкуссии выявляется смещение границ относительной тупости сердца влево: в I—II межреберье за счет расширения сосудистого пучка; во II межреберье также за счет набухания конуса и ствола легочной артерии. С возрастом наблюдается смещение границ вправо в III—IV межреберье за счет гипертрофии и дилатации правого желудочка и предсердия.

Аускультативно выявляется усиленный I тон в области трехстворчатого клапана; над легочной артерией II тон усилен и стойко расщеплен на два компонента, которые не изменяются в зависимости от дыхания и определяются на вдохе и выдохе (фиксированное расщепление). Это обусловлено более поздним закрытием клапанов легочной артерии по сравнению с аортальными клапанами. Кроме того, у больных с дефектом межпредсердной перегородки выслушивается мягкий систолический шум, который лучше выявляется в положении лежа. Его *rumtut maximum* отмечается в II—III межреберье слева у грудины и практически не проводится за пределы сердца. Происхождение этого шума связывают с функциональным стенозом легочной артерии, который возникает из-за увеличенного кровотока при неизменном фиброзном кольце легочного клапана.

С возрастом (обычно в 5—7 лет) шум усиливается, и очень часто присоединяется короткий мезодиастолический шум во II—III межреберье, обусловленный усиленным кровотоком через правый атриовентрикулярный (трехстворчатый) клапан, который к этому времени стенозируется.

На ЭКГ электрическая ось сердца расположена вертикально или смещена вправо. Регистрируются признаки гипертрофии правого желудочка. Часто встречается неполная блокада правой ножки пучка Гиса, реже — замедление атриовентрикулярной проводимости и полная блокада правой ножки пучка Гиса.

На ФКГ I тон имеет увеличенную амплитуду за счет трикуспидального компонента (результат усиленного закрытия трехстворчатого клапана).

При этом амплитуда легочного компонента II тона также увеличена, на легочной артерии он расширен и расщеплен (на 0,03—0,07 с). Иногда по мере повышения давления в легочной артерии встречается IV тон. Во II межреберье слева от грудины выявляется веретенообразный или ромбовидный пансистолический шум (средне- и низкоамплитудный). В III межреберье слева у грудины регистрируется мезодиастолический шум.

На ЭхоКГ наблюдается увеличение полости правого желудочка и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки.

Рентгенологическое исследование позволяет выявить усиление легочного рисунка, расширение тени корней легких, увеличение тени сердца за счет правых его отделов и выбухание дуги легочной артерии (рис. 18).

ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ. Это отверстие в межжелудочковой перегородке, создающее сообщение между обоими желудочками (рис. 12). Один из наиболее часто встречающихся врожденных пороков сердца. На его долю приходится от 20 до 30% случаев сердечных аномалий. Он может располагаться в мембранозной, мышечной или суправентрикулярной частях перегородки. Дефект может быть в виде овального, круглого и конусовидного отверстия. Последняя форма встречается при дефекте в мышечной части перегородки. Диаметр отверстия составляет от 1 до 30 мм.

Необходимо различать три формы дефекта межжелудочковой перегородки: 1) малые дефекты, чаще локализующиеся в мышечной части перегородки (болезнь Толочинова—Роже); 2) высокие дефекты в мембранозной части перегородки; 3) надгребешковые дефекты.

ГЕМОДИНАМИКА. При данном пороке происходит сброс крови из левого желудочка в правый, затем в легочную артерию и оттуда кровь возвращается в левые отделы. При этом наблюдается переполнение малого круга кровообращения и перегрузка обоих желудочков. Величина



Рис. 18. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка с дефектом межпредсердной перегородки

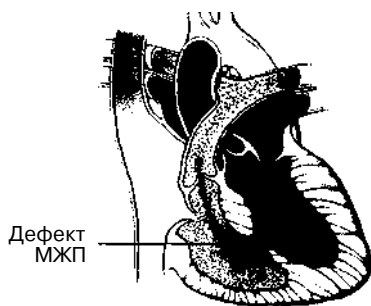


Рис. 19. Схема дефекта межжелудочковой перегородки (МЖП) сердца

шунта зависит от размеров дефекта и соотношения сопротивления большого и малого круга кровообращения, компенсаторной гипертрофии сердца. От этого зависят также и функциональные нарушения. Маленькие дефекты (размером менее $0,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$) оказывают большое сопротивление кровотоку. Сброс крови слева направо небольшой, и легочная гипертензия не развивается. Дополнительная нагрузка на сердце минимальна. При дефекте среднего размера ($0,5\text{—}1,0 \text{ см}^2/\text{м}^2$) тоже существует градиент систолического давления между левым и правым желудочком. Давление в легочной артерии, как правило, составляет менее 80% от системного систолического давления. Имеет место значительное шунтирование крови слева направо, что вызывает выраженную перегрузку объемов левых отделов сердца. В результате могут развиваться изменения в сосудах легких, но это отмечается нечасто. При дефектах большого размера, приблизительно равного или превышающего таковой отверстия аортального клапана (по меньшей мере $1,0 \text{ см}^2/\text{м}^2$), сопротивление кровотоку через него не оказывается. Систолическое давление в обоих желудочках и магистральных артериальных сосудах выравнивается. Относительный уровень кровотока в каждом круге определяется соответственно относительным сопротивлением сосудистого русла легких и большого круга кровообращения. У больных этой группы очень высок риск развития изменений в сосудах легких.

При рождении сопротивление легочных сосудов значительное, и объем сброса крови слева направо через дефект межжелудочковой перегородки минимален. Сопротивление снижается в течение первых нескольких дней и недель жизни с параллельным увеличением сброса крови. Впоследствии при больших дефектах возможно развитие застойной сердечной недостаточности. Обычно нарушения гемодинамики проявляются у детей в возрасте 2—4 мес, когда снижается легочное сосудистое сопротивление.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Дефекты межжелудочковой перегородки из-за выраженных аускультативных изменений обычно распознаются в раннем возрасте.

У детей с высоким и средним (по размерам) дефектами межжелудочковой перегородки отмечаются жалобы на одышку, кашель, слабость, утомляемость, частые инфекционные заболевания легких.

При осмотре наблюдается бледность кожных покровов, постепенно формируется парастернальный «сердечный горб» («грудь Девиса»), одышка, навязчивый кашель, выраженная потливость, мраморность кожных покровов. Оставание в физическом развитии наблюдается в первой фазе течения порока.

При пальпации верхушечный толчок смещен влево и книзу, разлитой, усиленный, приподнимающийся. Определяется систолическое дрожание, которое максимально выражено в III—IV межреберье слева у грудины. При перегрузке правого желудочка отмечается отчетливая эпигастральная пульсация.

Перкуторно определяется смещение границ сердца в обе стороны, больше влево.

При аускультации выявляется грубый систолический шум. Его *runcstum maximum* отмечается в III—IV межреберье слева у грудины и проводится в левую подключичную область и на спину.

Иногда на верхушке выслушивается короткий диастолический шум, который обусловлен наполнением левого желудочка. При этом II тон на легочной артерии усилен и расщеплен.

Над легочной артерией может выслушиваться протодиастолический шум (шум Грехема—Стилла), который обусловлен недостаточностью клапанов легочной артерии. В ряде случаев определяется трехчленный ритм галопа.

При отсутствии легочной гипертензии и большом сбросе крови из левого желудочка в правый на верхушке сердца отмечается мезодиастолический шум.

АД максимально снижено при нормальном диастолическом АД.

В легких в задненижних отделах, чаще слева, выслушиваются стойкие мелкопузырчатые хрипы.

ЭКГ нормальная или с признаками гипертрофии левого и правого желудочков, иногда предсердий. Отмечается неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW).

На ФКГ выявляется ромбовидный пансистолический (или 2/3) шум (высокоамплитудный) в III—IV межреберье слева у грудины. Кроме того, отмечается мезодиастолический шум на верхушке. Амплитуда легочного компонента II тона увеличена. II тон на легочной артерии расширен, расщеплен. Возможен диастолический шум над легочной артерией (шум Грехема—Стилла), а также иногда появляется III тон.

На ЭхоКГ выявляется увеличение полости левого желудочка и предсердия, а также полости правого желудочка.

Рентгенологически определяется усиление сосудистого рисунка легких по артериальному типу. Возможно присоединение признаков венозного застоя. При развитии легочной гипертензии наблюдается увеличение основного ствола и прикорневых ветвей легочной артерии при обедненном сосудистом рисунке на периферии. Размеры сердца могут быть увеличены в разной степени с преобладанием увеличения левых отделов, обоих желудочков или только правого. Отмечается выбухание легочной артерии, аорта в восходящем отделе гипоплазирована (рис. 20).

Небольшие дефекты в мышечной части межжелудочковой перегородки (болезнь Толочинова—Роже) часто протекают без нарушений гемодинамики. Развитие этих детей такое же, как и здоровых. Только наличие аускультативных данных, грубый, скребу-



Рж ж Рентгенограмма органов
грудной клетки ребенка с дефектом
межжелудочковой перегородки

ший систолический шум с эпицентром в IV—V межреберье слева от грудины или на груди, имеющий малую зону проводимости, позволяют поставить диагноз врожденного порока сердца. При ЭКГ и рентгенологическом исследовании патология не выявляется.

Прогноз при небольших дефектах, не сопровождающихся нарушением гемодинамики, благоприятен. У 14—23% детей в возрасте от 9 месяцев до 5 лет наблюдается спонтанное закрытие дефекта межжелудочковой перегородки. Средняя продолжительность жизни более 40 лет. Прогрессирующая легочная гипертензия неблагоприятна, так как не позволяет провести хирургическую коррекцию порока. При тяжелом течении первой фазы, развитии сердечной недостаточности, не поддающейся консервативному лечению, необходима операция.

ПОЛНАЯ ТРАНСПОЗИЦИЯ КРУПНЫХ СОСУДОВ. Это наиболее тяжело протекающий порок с обогащением малого круга кровообращения. При нем аорта выходит из правого желудочка, легочная артерия — из левого. Без компенсирующих коммуникаций (открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок) порок несовместим с жизнью, поскольку имеют место два разобщенных круга кровообращения, не влияющих на развитие плода из-за того, что внутриутробно малый круг почти не принимает участия в кровообращении.

После рождения решающим фактором является степень смешения венозной и артериальной крови. При свободном смешивании крови ее сброс имеет переменное направление, что создает условия для осуществления газообмена. Легко развивается сердечная недостаточность, чему способствует и плохое питание миокарда в результате поступления в коронарные сосуды малооксигенированной крови.

Порок встречается чаще у мальчиков, с момента рождения наблюдается постоянный цианоз. Сердце расширено в поперечнике и вверх. Аускультативная картина нехарактерна, так как определяется компенсирующими коммуникациями. Если порок компенсируется открытым артериальным протоком либо дефектом межпредсердной перегородки, то шум может отсутствовать. Систолический шум в III—IV межреберье слева определяется при дефекте межжелудочковой перегородки. АД снижено.



Рис. 21. Рентгенограмма органов грудной клетки с транспозицией крупных сосудов

У большинства детей симптомы недостаточности сердца возникают с конца первого — начала второго месяца жизни. Наблюдается отчетливое затруднение не только при грудном вскармливании, но и при кормлении из бутылочки. Рано развивается гипотрофия и беспокойство ребенка.

Рентгенологически определяет усиление сосудистого рисунка по

артериальному типу, после 10-го дня жизни выявляется венозный застой. Отмечается прогрессирующее увеличение размеров сердца. Сосудистый пучок узкий в переднезадней проекции и расширен в боковой проекции. При параллельном расположении сосудов он расширен в переднезаднем отделе и оттесняет верхнюю полую вену вправо (рис. 21).

На ЭКГ ось сердца смещена вправо, признаки гипертрофии правых отделов сердца. Реже наблюдается гипертрофия обоих желудочков. Возможно нарушение внутрижелудочковой проводимости.

Прогноз неблагоприятный — 85% детей умирают в течение первого года жизни.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ОБЕДНЕНИЕМ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Обеднение малого круга кровообращения — результат препятствия на пути оттока крови из правого желудочка. Для изменений гемодинамики при таких пороках важен не столько характер, сколько степень сужения. Возможно наличие изолированного препятствия, но чаще этот порок сочетается с другими аномалиями, определяющими заброс крови из правого отдела сердца в левый, т.е. смешение венозной и артериальной крови и, следовательно, уменьшение артериальной крови, поступающей в ткани.

ИЗОЛИРОВАННЫЙ СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ. Неразделенные створки клапана приводят к сужению клапанного отверстия, уменьшению поступления крови в малый круг кровообращения и перегрузке правого желудочка. Реже наблюдается сужение выходного отдела правого желудочка. Компенсация гемодинамических нарушений происходит за счет удлинения фазы изгнания правого желудочка.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Больного беспокоит одышка. Цианоз появляется только при развитии хронической сердечной недостаточности. Границы сердца расширены в поперечном размере. Во II межреберье слева от грудины выслушивается грубый систолический шум. II тон на легочной артерии ослаблен. I тон на верхушке сердца усилен. АД не изменено.

Рентгенологически определяется увеличение правых отделов сердца и обычно легочных артерий (постстенотическое расширение) с обеднением легочного сосудистого рисунка (рис. 22).

На ЭКГ отмечается смещение электрической оси сердца вправо, гипертрофия правого желудочка и предсердия, блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка.



Рис. 22. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка со стенозом легочной артерии

Прогноз неблагоприятный **при** прогрессирующей дыхательной недостаточности и признаках перегрузки правого отдела сердца.

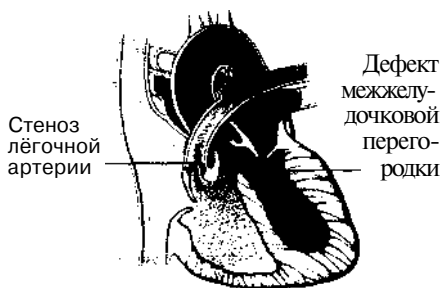


Рис. 23. Тетрада Фалло

БОЛЕЗНЬ ФАЛЛО (триада, тетрада, пентада). Это один из самых частых пороков, протекающих с цианозом. Частота пороков этого типа составляет до 10%.

Анатомическими компонентами комбинированных пороков сердца типа Фалло являются:

а) триада Фалло, для которой характерен дефект межпредсердной перегородки, стеноз устья легочной артерии, гипертрофия правого желудочка;

б) тетрада Фалло характеризуется сочетанием стеноза легочной артерии, высокого дефекта межжелудочковой перегородки, декстращезии аорты и гипертрофии правого желудочка (*рис. 23*);

в) для пентады Фалло характерно сочетание стеноза легочной артерии, дефекта межжелудочковой перегородки, декстращезии аорты, гипертрофии правого желудочка (т.е. тетрады Фалло) и незаращения овального отверстия.

ГЕМОДИНАМИКА. При наиболее распространенной форме порока типа Фалло, которой является тетрада Фалло, в малый круг поступает недостаточное количество крови (стеноз легочной артерии), а в большой круг через дефект межжелудочковой перегородки и аорту сбрасывается венозная кровь из правого желудочка.

Кроме того, при пентаде Фалло наблюдается сочетание этих пороков с дефектом межпредсердной перегородки. В этом случае наблюдается выброс крови из левого предсердия в правое.

Указанные виды пороков относятся к порокам «синего типа», так как при них наблюдается обеднение кровообращения малого круга и снижение оксигенации крови.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. При осмотре ребенка с болезнью Фалло выявляется стойкий цианоз, степень которого зависит от выраженности стеноза легочной артерии (от цианоза губ, акроцианоза до общего цианоза).

Дети отстают в физическом развитии, особенно в росте и массе тела. У них отмечается одышка во время кормления или движения. При осмотре ребенка выявляется деформация пальцев рук и ног в виде «барабанных палочек», возникающая в результате разрастания костной ткани, а также симптом «часовых стекол».

Особенно тревожит родителей появление гипоксемического приступа, который развивается внезапно. У ребенка возникает возбуждение,

учащается дыхание, усиливается цианоз, нередко наступает обморочное состояние (потеря сознания). Приступ длится от нескольких минут до 10—12 ч. Большинство приступов возникает у детей в возрасте до 2 лет. При утомлении ребенок принимает типичное положение — присаживается на корточки.

При пальпации специфических признаков нет, однако отмечается усиление верхушечного толчка. У 50% больных выявляется систолическое дрожание, максимально выраженное в III—IV межреберье слева у грудины.

Перкуторно определяется смещение границ сердца вправо за счет гипертрофии правого желудочка.

При аускультации выявляется грубый и громкий систолический шум. *Punctum maximum* этого шума находится у левого края грудины. Шум проводится на спину, он постоянный по характеру и может выслушиваться в любой части грудной клетки спереди и сзади. II тон на легочной артерии резко ослаблен за счет клапанного компонента легочной артерии.

АД максимальное и малое пульсовое снижены.

На ЭКГ выявляется смещение электрической оси сердца вправо, гипертрофия правого предсердия и правого желудочка.

С помощью ФКХ определяется ромбовидный систолический шум. Легочный компонент II тона резко ослаблен (или отсутствует).

На ЭхоКГ расширенная аорта расположена («сядущая») над дефектом межжелудочковой перегородки, отмечается гипертрофия правого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Рентгенологически сосудистый рисунок легких обеднен, сердце небольших размеров, часто в форме сапожка («деревянного башмачка»), с выраженной талией и приподнятой верхушкой. Наблюдается увеличение правых размеров сердца и расширение восходящей аорты (рис. 24).



Рис. 24. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка с тетрадой Фалло

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ОБЕДНЕНИЕМ БОЛЬШОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Для пороков данной группы характерно неблагоприятное течение с ранним развитием сердечной недостаточности. При терминальной фазе развивается хроническая левожелудочковая недостаточность, часто с нарушениями мозгового кровообращения (кровоизлияние в мозг при коарктации аорты) либо с коронарной недостаточностью.

КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ -

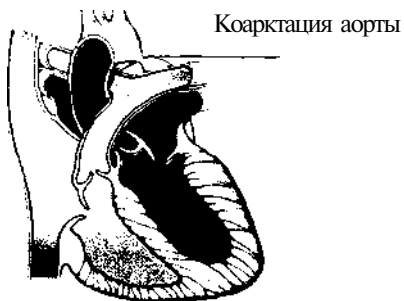


Рис. 25. Схема коарктации аорты

врожденное сужение ее на ограниченном участке, ниже устья левой подключичной артерии (рис. 25). На аорте обнаруживается перетяжка, внутренняя сторона которой перетянута в медиальную сторону. Степень сужения и протяженность могут быть различными. Коарктация бывает изолированной, иногда сочетается с открытым артериальным протоком. Проток находится выше или ниже сужения (пре- или постдуктальная коарктация).

ГЕМОДИНАМИКА. При сужении аорты повышается нагрузка на левый желудочек, что приводит к его перегрузке и соответствующим изменениям сердечной мышцы (гипертрофии, дегенерации, склерозу). Выше места сужения развивается гипертензия, распространяющаяся на сосуды головы, плечевого пояса, верхних конечностей. Область усиленного кровоснабжения непропорционально развита. В сосуды нижней половины тела поступает мало крови, и эта гипотензия приводит к нарушению функции почек, утомляемости при ходьбе, ишемической боли в животе.

При сочетании коарктации с открытым артериальным протоком, особенно если коарктация находится ниже протока (субдуктальный тип), большой поток крови направляется в легочную артерию, определяя тяжелую легочную гипертензию.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Коарктация аорты встречается в 2—5 раз чаще у мальчиков, чем у девочек. Данный порок определяется на основании повышения АД на верхних конечностях и отсутствия или ослабления пульсации на ногах. Верхушечный толчок усилен, приподнимающийся. Границы сердца смещены влево.

Аускультативная картина довольно характерна: систолический шум на основании сердца или сзади в межлопаточном пространстве (в области II—III грудного позвонка место проекции перешейка аорты). Во II—III межреберье слева или справа у грудины выслушивается диастолический шум, возникающий в результате недостаточности аортальных клапанов. На верхушке сердца определяется систолический шум, появляющийся вследствие относительной недостаточности митрального клапана. II тон на аорте усилен.

Рентгенологически определяется увеличение левых отделов сердца, узуры III—VIII ребер в задних отделах. При развитии относительной митральной недостаточности возникает усиление венозного наполнения в малом круге.

На ЭКГ регистрируется горизонтальная и смещенная влево электрическая ось сердца, гипертрофия левого желудочка.

ЛЕЧЕНИЕ. При распознавании врожденного порока сердца ребенка необходимо поставить на учет у врача-кардиолога с обязательным осмотром 1 раз в 3—4 мес в первые 2 года жизни, в последующем — 1—2 раза в год с систематическим рентгенологическим, электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованием и обязательным измерением АД.

Для ребенка с врожденным пороком сердца необходимо создать режим с максимальным пребыванием на свежем воздухе, посильными физическими упражнениями. Следует закалять ребенка, стремиться к повышению эффективности иммунной защиты и оберегать его от инфекций.

Консервативное лечение детей с врожденными пороками сердца направлено преимущественно на решение двух задач: 1) оказание неотложной помощи при катастрофическом состоянии; 2) лечение различных осложнений и сопутствующих заболеваний.

Исключение составляют больные с открытым артериальным протоком, которым проводят консервативное лечение индометацином. Препарат обладает ингибирующим действием на синтез простагландинов E_2 и F_2 , способствует спазму протока с последующей его облитерацией. Дозы индометацина при лечении закрытия открытого артериального протока приведены в таблице 29.

Таблица 29

**Дозы индометацина для коррекции закрытия
открытого артериального протока
(Ю.Б. Белоусов и соавторы, 1993)**

Постнатальный возраст ребенка	Начальная доза, мг/кг	Доза 2-я, 3-я, мг/кг
0-18 ч	0,2	0,1
2-7 сут	0,2	0,2
Старше 8 сут	0,25	0,25

Осложнениями при лечении индометацином являются транзиторная ренальная дисфункция, гипонатриемия, снижение агрегации тромбоцитов, гастроинтестинальное и внутричерепное кровотечение. Поэтому имеются противопоказания к применению индометацина для лечения открытого артериального протока (Ю.Б. Белоусов и соавторы, 1993):

- 1) мочевины в крови выше 30 мг/дл;
- 2) креатинин сыворотки крови выше 1,8 мг/дл;
- 3) диурез менее 0,6 мл/кг/ч за предшествующие 8 ч;
- 4) тромбоциты ниже 60 000 в 1 мм^3 ;
- 5) содержание крови в кале более ++;
- 6) развитие геморрагического диатеза;
- 7) клинические или радиографические признаки некротического энтероколита;
- 8) признаки внутрижелудочковых кровоизлияний в течение последних 7 дней до лечения.

Во всех случаях открытого артериального протока показана профилактика инфекционного эндокардита.

В случае неэффективности консервативного лечения больным с открытым артериальным протоком показано хирургическое лечение, выбор метода которого определяется легочным сопротивлением и анастомозным током крови (табл. 30).

Таблица 30

Схема лечения открытого артериального протока

Возраст	Легочное сопротивление	Анастомозный ток крови	Лечение
Новорожденные	Низкое	Большой	Хирургическое разделение
Дети/взрослые	Низкое	Большой	Разделение или чрескожная окклюзия
Дети/взрослые	Низкое	Небольшой	Консервативное лечение или чрескожная окклюзия
Любой	Высокое	Обратный	Отсутствует

Операция закрытия артериального протока рекомендуется всем больным с сохраняющейся проходимостью протока после шестого месяца жизни. Она обычно выполняется в плановом порядке в возрасте 1—2 лет. Выраженные изменения в сосудах легких — противопоказание к оперативному лечению. Хирургическое закрытие протока осуществляется путем его пересечения или перевязки, в зависимости от ширины, длины и толщины стенки сосуда.

Одним из наиболее частых осложнений врожденных пороков сердца у детей является развитие острой или хронической сердечной недостаточности.

При острой сердечной недостаточности рекомендуется применять сердечные гликозиды — строфантин или коргликон, которые оказывают быстрый и кратковременный эффект (табл. 31). Возможно внутривенное введение дигоксина в дозе насыщения 0,03—0,05 мг на 1 кг массы тела равномерно в течение 2—3 дней 3 раза в сутки, а затем переходят на поддерживающую дозу, которая составляет 1/4—1/6 дозы насыщения и вводится в 2 приема в сутки (табл. 32).

Одновременно с сердечными гликозидами назначают лазикс или фуросемид внутривенно в дозе 2—4 мг на 1 кг массы тела.

При выраженных симптомах кислородной недостаточности проводят аэротерапию и применяют кислород, а также назначают глутаминовую кислоту, которая обеспечивает поддержание необходимого уровня обмена веществ в головном мозге.

В случаях острой левожелудочковой недостаточности используют противопенную терапию — кислород, увлажненный 20%-м спиртом, в течение 15—20 мин.

Фармакокинетические параметры основных сердечных гликозидов

(М.Я.Студеникин, В.И. Сербии, 1984)

Препарат	Способ применения	Время наступления		Длительность действия, дни
		начального эффекта	максимального эффекта	
Коргликон	В/в	3—5 мин	25—30 мин	1—2
Строфантин	В/в	5—10 мин	40—60 мин	2 - 3
Изоланид	В/в	25—30 мин	1,5—2 ч	5—7
	Внутрь	1,5—2 ч	2 - ^t ч	5—7
Дигоксин	В/в	30—40 мин	1,5—2 ч	5—7
	Внутрь	1,5—2 ч	2 - 4 ч	5 - 7
Дигитоксин	Внутрь	4 - 6 ч	6—8 ч	14—21

Таблица 32

Дозирование сердечных гликозидов при сердечной недостаточности у больных с врожденными пороками сердца

(М.Я.Студеникин, В.И. Сербии, 1984)

Препарат	Способ применения	Доза насыщения, мг/кг			Поддерживающая доза			
		недоношенные и новорожденные	1 мес	старше 2 лет	в частях от дозы насыщения		мг/кг	мг/сут
			2 года		до 2 лет	старше 2 лет	до 2 лет	7—15 лет
Коргликон	В/в	0,01	0,013	0,01	Разовая доза			
Строфантин	В/в	0,007	0,01	0,007	Разовая доза			
Изоланид	В/в	0,02 - 0,03	0,04	0,03 - 0,04	1/4 - 1/5	1/4— 1/6	0,008	0,1 - 0,25
	Внутрь	0,04 - 0,05	0,075	0,06 - 0,07	1/4 - 1/5	1/4— 1/6	0,02	0,25 - 0,5
Дигоксин	В/в	0,02 - 0,03	0,04	0,03 - 0,04	1/4 - 1/5	1/4— 1/6	0,008	0,1 - 0,25
	Внутрь	0,04 - 0,05	0,06 - 0,075	0,05 - 0,06	1/4 - 1/5	1/4— 1/6	0,012	0,125 - 0,375
Дигитоксин	Внутрь	0,02 - 0,025	0,03 - 0,04	0,025 - 0,03	1/8 - 1/10	1/10	0,003	0,05 - 0,1

При развитии легочной гипертензии или острого гипертонического криза в малом круге кровообращения необходимо внутривенное введение 2,4%-го раствора эуфиллина и применение препаратов раувольфии (серпазила и резерпина).

У детей раннего возраста с врожденными пороками сердца с обеднением малого круга кровообращения часто возникает гипоксемический приступ, который повторяется и очень часто тяжело протекает. Если гипоксемический приступ проходит без потери сознания, необходимо дать кислород, назначить седативную терапию (седуксен, димедрол, пипольфен, промедол), кордиамин. В случае тяжелого гипоксемического приступа, который сопровождается потерей сознания, судорогами, апноэ и т.д., капельно внутривенно вводят: декстран (50—100 мл), 5%-й раствор гидрокарбоната натрия (20—100 мл), плазму (10 мл/кг), эуфиллин (2,4%-й, 1—4 мл), витамин С (500 мг), 5%-й раствор витамина В, (0,5 мл), витамин В₁₂ (10 мкг), 20%-й раствор глюкозы (20—40 мл), инсулин (2—4 ЕД). При неэффективности производят интубацию и переводят на управляемое дыхание. Иногда применяют экстренную операцию (наложение аортолегочного анастомоза).

В настоящее время при прогрессирующей гипоксемии и гипоксии с успехом применяются бета-адреноблокаторы (обзидан, анаприлин) в дозе 0,5—1 мг на 1 кг в сутки, а также седативные препараты (седуксен).

Указанный гипоксический приступ особенно тяжело протекает на фоне железодефицитной анемии. Поэтому при снижении цветового показателя более чем до 0,8 назначают молочнокислое железо или гемостимулин, можно в комбинации с витамином В₆. Если лечение неэффективно, применяют препараты железа для парентерального введения (феррум ЛЕК или фербитол), при этом содержание гемоглобина должно повыситься не менее чем до 150—160 г/л.

Осложнения со стороны мозга в виде гемипаралича или пареза могут развиваться на фоне гипоксемического приступа (стаз в мозговых сосудах) либо в результате парадоксальной эмболии, возникающей при шунте крови справа налево. Лечение таких больных проводится с участием педиатра-невропатолога.

Для предупреждения мозговых осложнений ребенок с «синим» врожденным пороком сердца должен получать достаточное количество жидкости. У детей в терминальной фазе болезни при развитии этих осложнений необходимо провести исследование свертывающей и антисвертывающей систем крови для решения вопроса о патогенезе нарушений (тромбоза, кровоизлияния) и проведения соответствующей терапии.

При хронической сердечной недостаточности основу терапии составляют сердечные гликозиды. Предпочтение отдают дигоксину, который применяют вначале в дозе насыщения, а затем — в поддерживающей. Применять дигоксин следует длительно, но с обязательным контролем соответствующих показателей.

У детей с врожденными пороками с хронической гипоксемией в третьей фазе течения развивается коллаптоидное состояние. Его лечение

включает сердечные гликозиды (крайне осторожно) или другие кардиотонические средства; бета-адреноблокаторы и кардиотропные средства (рибоксин, панангин, витамины В₆, Е, В₁₂).

Единственный радикальный способ лечения ребенка с врожденным пороком сердца — операция. Благодаря успехам кардиохирургии, в том числе пересадке сердца или комплекса сердце—легкие, разработаны методы лечения для всех врожденных пороков сердца. При неблагоприятном течении врожденного порока сердца, т.е. развитии сердечной недостаточности или прогрессирующего гипоксемического приступа, не поддающегося консервативному лечению, показана операция в раннем возрасте. Наиболее благоприятным для оперативного лечения врожденных пороков сердца является возраст 3—12 лет. В терминальной фазе оперативное устранение порока не приносит излечения, так как наблюдаются дистрофические и дегенеративные изменения в сердечной мышце, легких, печени, почках.

Хирургическое вмешательство у детей с типичными проявлениями и значительным сбросом крови при дефектах межпредсердной перегородки рекомендуется проводить непосредственно перед достижением школьного возраста или впоследствии, в момент постановки диагноза. Если выполнялась катетеризация, показанием к операции является соотношение легочного кровотока и системного, равное 1,5:1 или выше, при условии, что отсутствует вызывающее эти изменения нарушение функций левых отделов сердца. При наличии легочной гипертензии хирургическое вмешательство также рекомендуется пациентам с такой величиной этого соотношения, если насыщение артериальной крови кислородом в большом круге кровообращения составляет по меньшей мере 92% и общее легочное сопротивление — менее 15 ЕД/м². При более тяжелом поражении сосудистого русла легких оперативное лечение неэффективно. Хирургическое закрытие дефекта межпредсердной перегородки осуществляется путем непосредственного ушивания или наложения заплат из перикарда или дакрона. Выбор методики определяется локализацией, размером и формой дефекта межпредсердной перегородки. Риск хирургического вмешательства в детском возрасте достаточно низок. Необходимо послеоперационное наблюдение с целью оценки адекватности закрытия дефекта, констатации обратного развития или исчезновения существовавших ранее патологических изменений, а также для диагностики и борьбы с любыми сопутствующими нарушениями ритма.

При дефекте межжелудочковой перегородки важно в максимально ранние сроки диагностировать средние и большие дефекты, так как они обуславливают высокий риск развития застойной сердечной недостаточности и изменений в сосудах легких. Хирургическое вмешательство у детей до года показано, если сердечная недостаточность резистентна к медикаментозной терапии или если систолическое давление в легочной артерии более чем в 1,5 раза выше уровня системного. Оперативное лечение также рекомендуется, если к 2 годам у ребенка имеются признаки, хотя бы в малейшей степени, легочной гипертензии. В оставшихся случаях коррекцию дефекта следует проводить до того, как ребенок идет в школу, если все еще существует большой шунт (соотношение легочного

кровотока и системного — более 1,8:1) или при наличии маленького дефекта сохраняется увеличение сердца. Если на момент постановки диагноза уже имеются изменения в сосудах легких, операция тем не менее показана в случаях, когда легочное сосудистое сопротивление менее 11 ЕД/м² или если соотношение легочного и системного сосудистого сопротивления менее 0,7:1 при условии, что соотношение уровней кровотока составляет по меньшей мере 1,5:1. Вне этих пределов риск хирургического вмешательства перевешивает все возможные преимущества. Операцией выбора, даже у новорожденных, является первичное закрытие дефекта заплатой. Коррекция парамембранных дефектов и дефектов входного отдела должна проводиться через правое предсердие и трехстворчатый клапан. При дефектах надбороздчатой области обычно требуется выполнение правосторонней вентрикулотомии, в то время как множественные верхушечные дефекты лучше всего могут быть закрыты посредством апикальной или задней левосторонней вентрикулотомии.

При коарктации аорты хирургическое вмешательство рекомендовано всем детям до года со значительными осложненными дефектами и тем, у кого не получен немедленный и полный ответ на терапию застойных явлений. У остальных плановая операция выполняется в возрасте от одного до четырех лет. Реконструктивная операция в виде ангиопластики подключичным лоскутом, как правило, рекомендуется детям до года. Пациентам более старшего возраста чаще выполняют резекцию с прямым анастомозом «конец в конец». Иногда у детей может потребоваться обходное шунтирование места коарктации с использованием трубчатого сосудистого протеза из-за протяженности обструкции или изменений в артериальной стенке. Баллонная ангиопластика служит альтернативой хирургическому лечению и оказывается особенно полезной в случаях рецидивирующей коарктации.

РЕВМАТИЗМ

Проблема ревматизма чрезвычайно актуальна в современной клинической педиатрии, поскольку начавшееся в детстве заболевание приводит к увеличению числа нетрудоспособных среди взрослого населения, нередко являясь причиной инвалидизации.

Ревматизм (болезнь Сокольского—Буйо) — это общее заболевание организма с системным поражением соединительной ткани воспалительного характера и вовлечением в процесс сердечно-сосудистой системы и других органов. Для него характерно хроническое течение и гранулематозное развитие воспалительной реакции.

Понятие «ревматизм» было введено в медицинскую практику Баллониусом в 1635 году для того, чтобы отличать мигрирующую боль в суставах при ревматизме от подагры. Термин «rheuma» обозначает «прилив», так как в то время существовало мнение, что при этом заболевании болезнетворная жидкость приливает к суставам.

Следует отметить, что термин «ревматизм», ранее широко распространенный в отечественной и зарубежной (особенно немецкой) литературе, в настоящее время все реже употребляется в международной литературе и публикациях ВОЗ. В этих публикациях данное заболевание обозначают как «ревматическая лихорадка» (rheumatic fever). Однако предпочтительнее пользоваться термином «ревматизм», поскольку он обозначает нозологическую клиническую форму болезни, а не отдельный ее симптом, в данном случае — лихорадку.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Не так давно ревматизм был широко распространен. Но начиная с конца 60-х годов заболеваемость ревматизмом прогрессивно снижалась, и в настоящее время эти показатели стабилизировались. В промышленно развитых странах заболеваемость ревматизмом составляет менее 5 на 100 000 населения в год, т.е. менее 0,005%. В развивающихся странах среди населения, находящегося в неблагоприятных социально-экономических условиях, заболеваемость ревматизмом среди детей достигает 100 на 100 000 (0,1%).

В промышленно развитых странах соответственно снижению заболеваемости ревматизмом наблюдается уменьшение частоты встречаемости ревматических пороков сердца. Так, частота ревматических пороков среди детей школьного возраста в 80-е годы составила соответственно 0,6—0,7 на 1000 в США и Японии. В развивающихся странах этот показатель колеблется от 1,6 до 18,6 на 1000.

Ревматизм начинается, в основном, в детском и молодом возрасте. В возрасте до 3 лет и старше 30 лет заболеваемость первичным ревматизмом крайне редка. Более 70% случаев первичной заболеваемости приходится на возраст 8—15 лет.

Социальное значение ревматизма обусловлено достаточно высокой инвалидизацией населения (5% лиц, впервые признанных инвалидами, болеют пороками сердца ревматического происхождения), течением заболевания, имеющим прогрессирующий, циклический характер. Поэтому очень важной проблемой представляется рациональное лечение и профилактика, предупреждающая инвалидизацию и возникновение обострений.

ЭТИОЛОГИЯ. В настоящее время большинство исследователей, занимающихся проблемой ревматизма, считают, что ревматизм является результатом взаимодействия организма с бета-гемолитическим стрептококком группы А. Бета-гемолитические стрептококки подразделяют на ряд серологических групп в зависимости от особенностей полисахаридного антигена, входящего в состав клеточной стенки. Наибольшее значение в патологии человека имеют стрептококки, относящиеся к серологической группе А (*Streptococcus pyogenes*). Именно микроорганизмы этой группы вызывают ревматизм. Стрептококки других серологических групп (В, С, G, F) реже вызывают инфекцию и не являются причиной ревматизма.

Бета-гемолитический стрептококк группы А вызывает у человека такие инфекционные заболевания, как скарлатина, фарингит или анги-

на, инфекционное поражение кожи (импетиго). Но ревматизм никогда не возникает после импетиго, а только после скарлатины, фарингита или ангины.

Распространенность стрептококков группы А довольно значительна и широко варьирует. Так, стрептококк группы А обнаруживается в зеве у 10—50% здоровых детей школьного возраста (ВОЗ, 1988). Наличие стрептококка группы А в ВДП может быть признаком острой стрептококковой инфекции или бактерионосительства. Эти состояния дифференцируют по величине титров противострептококковых антител. При бактерионосительстве, в отличие от активной инфекции, не отмечается повышения титров антистрептолизина-0 (АСЛ-О). В разных странах повышенные титры АСЛ-0 обнаруживаются у 15—69% клинически здоровых детей, что свидетельствует о ранее перенесенной стрептококковой инфекции.

В качестве доказательств, которые подтверждают стрептококковую этиологию ревматизма у детей, используют следующие:

1) клинические симптомы ревматизма появляются через 2—3 недели после глоточной инфекции, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А;

2) стрептококки обнаруживают у 65% больных ревматизмом в ротовой полости, а в крови в активной фазе выявляются антитела к стрептококку у 80% больных;

3) в крови больных ревматизмом определяются антитела к стрептококку в очень высоких титрах;

4) резкое снижение заболеваемости и рецидивов ревматизма после бициллинопрофилактики.

Необходимо отметить, что только определенные серотипы стрептококка группы А обладают «ревматогенным» потенциалом. Чаще у больных ревматизмом обнаруживаются следующие десять М-типов стрептококка группы А: 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29. Концепция «ревматогенности» зиждется на биологических свойствах стрептококков, различные компоненты которых вызывают развитие патологических реакций, приводящих к ревматизму.

Вместе с тем, хотя стрептококки служат этиологическим фактором ревматизма, они не являются возбудителями ревматизма с точки зрения классической инфекционной патологии, поскольку ревматизмом заболевают только от 0,2—0,3 до 3% лиц, перенесших ангину или острый фарингит.

ПАТОГЕНЕЗ. В настоящее время общепризнанной является токсико-иммунологическая гипотеза патогенеза ревматизма. Различают несколько механизмов в развитии ревматизма, которые взаимосвязаны в рамках токсико-иммунологической концепции патогенеза заболевания.

1. Токсический механизм — развитие ревматизма связано с непосредственным воздействием экзо- и эндотоксинов стрептококка (стрептолизин-О и S, стрептогиалуронидаза и др.) на клетки и ткани. Это приводит к гемолизу эритроцитов (с последующим возникновением токсической кольцевидной эритемы), разрушению лизосом и выделению протеолитических ферментов, которые вызывают деполимеризацию му-

кополисахаридов соединительной ткани и нарушение проницаемости капилляров. В результате возникает экссудация и набухание основного вещества и проколлагена.

Кроме того, стрептолизин-0 обладает кардиотропной активностью и разобщает окислительное фосфорилирование в сердечной мышце.

Эти изменения соответствуют патоморфологической стадии заболевания, которая имеет название «мукоидное набухание». Изменения в этой стадии обратимы, и при лечении структура соединительной ткани может быть полностью восстановлена.

2. Механизм перекрестно реагирующих реакций обусловлен тем, что антигены стрептококка перекрестно реагируют с антигенами миокарда, сарколеммы, компонентами предсердно-желудочкового пучка и др.

Кроме того, антитела, образующиеся на различные компоненты стрептококка, также реагируют с тканями сердца (миокарда), гликопротеинами его клапанного аппарата, с цитоплазматическими антигенами нейтронов хвостатого и субталамического ядер головного мозга.

Указанные перекрестные реакции приводят к локальному воспалению в различных органах, вызывая миокардит, эндокардит с поражением клапанов сердца и хорею.

3. Имунокомплексный механизм связан с образованием противострептококковых антител и формированием иммунных комплексов, которые, откладываясь на базальных мембранах капилляров, артерий и синовиальной оболочки, вызывают их повреждение. Этот механизм приводит к повышению проницаемости капилляров, агрегации тромбоцитов и образованию микротромбов, связанных с фибрином. В результате участия данного механизма наблюдается васкулит и синовит у больных ревматизмом, что приводит к полиартриту.

Кроме того, повышенная проницаемость сосудов, экссудация и деструктивные изменения соединительной ткани способствуют формированию фибриноида, который откладывается в тканях в виде очагов. Это соответствует второй стадии патоморфологических изменений — стадии фибриноидного набухания (или некроза). Происходящие в этой стадии изменения необратимы.

4. Аутоиммунный механизм — в результате нарушения регуляторной функции Т-лимфоцитов и гиперергической реакции В-лимфоцитов у больных ревматизмом в ответ на повреждение тканей возникают аутоантитела. Они реагируют с миокардиальными фибриллами, вызывают некроз и усиливают явления миокардита.

В местах отложения отмечается усиление продукции лимфокинов, которые стимулируют фибробласты. Это приводит к формированию ревматической гранулемы (гранулема Ашоффа—Талалаева), что соответствует третьей стадии патоморфологических изменений — гранулематозу.

Последней патоморфологической стадией является склероз и гиалиноз соединительной ткани. Именно в этой стадии возникают ревматические узелки.

Вышеприведенные механизмы развития ревматического процесса наблюдаются у больных первичным ревматизмом. При последующих атаках ревматизма соотношение между указанными механизмами изменяется.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Многообразие клинических проявлений ревматизма и возникающая в связи с этим потребность в дифференцированном подходе к пониманию и лечению этого заболевания обуславливают потребность в унифицированной классификации болезни.

Первая попытка классифицировать ревматизм была предпринята в 1934 году Всесоюзным антиревматическим комитетом. Затем, в связи с развитием знаний и представлений в области ревматологии, классификация многократно перерабатывалась и дополнялась. В настоящее время общепринятым в нашей стране является вариант классификации, утвержденный в 1964 году на Всесоюзном симпозиуме по классификации ревматизма и инфектартрита (Москва) и основанный на предложениях академика АМН СССР А.И. Нестерова (табл. 33).

Согласно этой классификации в клинической картине ревматизма выделяют две фазы: активную и неактивную, причем активность воспалительного процесса характеризуется тремя степенями активности в зависимости от их выраженности: I, II и III. Более подробно критерии активности мы изложим ниже.

В зависимости от клинико-анатомического поражения указывают характер поражения сердца (ревмокардит первичный, ревмокардит возвратный, ревматизм без явных сердечных изменений, при этом выясняют наличие порока и называют клапан, миокардиосклероз ревматический) и других органов и систем (полиартрит, серозит, хорея, энцефалит, васкулит, нефрит, гепатит, пневмония и др.).

В классификации указывают также характер течения заболевания: острое, подострое, затяжное (вялое), непрерывно-рецидивирующее, латентное.

Острое течение — процесс начинается остро, с быстрым развитием клинической симптоматики, обычно с максимальной активностью. Клинические проявления обусловлены в основном экссудативным воспалением как в сердце, так и в других системах. Больные могут точно сообщить дату начала заболевания. Продолжительность активной фазы составляет до 8 недель.

Подострое течение — заболевание начинается постепенно, и активность воспалительного процесса не превышает II степени. Это наиболее частый вариант течения болезни. Начало заболевания нечеткое, **при** опросе больные затрудняются назвать даже месяц начала заболевания. Продолжительность активной фазы составляет 2—4 месяца. Результаты терапии не всегда точно можно установить.

Затяжно-вялое течение — характеризуется постепенным началом, минимальной активностью, которая длительно сохраняется, несмотря на проводимое лечение, но без явной динамики клинических и лабораторных показателей.

Непрерывно-рецидивирующее течение — при нем каждый последующий рецидив наступает прежде, чем предыдущее обострение перейдет в неактивную фазу. Является наиболее тяжелым, торпидным течением ревматизма. Характерен порок сердца, выражена недостаточность кровообращения. Комплексная терапия дает временный эффект, рецидивы обычно наступают уже на фоне проводимого лечения.

Рабочая классификация и номенклатура ревматизма (А.И. Нестеров, 1964)

Фэзз	Клинико-анатомическая характеристика поражений			Характер течения	Функциональная Aa*Jdix 1 CfJrlw 1 Hiva кровообращения
	сердца		других органов и систем		
Актив- ная: актив- ность 1, II, III сте- пени	а) Ревмо- кардит первичный	Без по- рока сердца	Полиартрит. Сero- зиты (плеврит, пери- тонит, абдоминаль- ный синдром)	Острое	НО — нет недо- статочности кро- вообращения. НI — недостаточ- ность кровообра- щения I степени. НИ — недостаточ- ность кровообра- щения II степени 1—II — недостаточ- ность кровообра- щения III степени.
	б) Ревмо- кардит возвратный	С по- роком клапа- нов	Хорея. Энцефалиты. Менингоэнцефали- ты. Церебральные васкулиты	Подострое	
	в) Ревма- тизм без сердечных изменений		Нервно-психические расстройства. Вас- кулиты. Нефрит. Гепатит. Пневмония. Поражения кожи. Ирит. Иридоциклит. Тиреоидит	Затяжное	
Неак- тивная	а) Миокар- диосклероз ревмати- ческий			Непрерыв- но-рециди- вирующее	
	б) Порок сердца			Латентное	

Латентное течение характеризуется скрытым, малодоступным для выявления течением заболевания, но, несмотря на бессимптомность заболевания, выявляются свежие ревматические гранулемы, а также характерно «случайное» обнаружение клапанного порока сердца (по определению Талалаева — «амбулаторная форма» ревматизма).

В классификации указывают также состояние кровообращения. Различают четыре степени недостаточности кровообращения у больных ревматизмом (по Г.Ф. Лангу):

НО — нет недостаточности кровообращения, отсутствуют объективные и субъективные признаки функционального расстройства кровообра-щения;

НI — недостаточность кровообращения I степени: признаки недостаточности кровообращения отсутствуют в покое и появляются при физической нагрузке (ходьба, приседание и др.) в виде одышки и тахикардии;

НИ — недостаточность кровообращения II степени, в покое отмечаются застойные явления в легких или большом круге кровообращения:

НПА — изменения менее выражены (застой в легких, умеренное увеличение печени, отеки стоп к концу дня);

НПБ — выражены застойные явления в большом круге кровообращения (значительное увеличение печени, отеки, асцит), но они обратимы и поддаются лечению;

НПІІ — резкое расстройство гемодинамики, необратимое и не поддающееся лечению, недостаточность кровообращения ІІІ степени.

По возможности, следует уточнить основную локализацию поражения (миокард, эндокард, перикард, панкардит, коронарит) и указать количество приступов.

Согласно классификации обязательно следует уточнить степень активности ревматического процесса. Критерии определения степени активности ревматизма представлены в таблице 34.

Таблица 34

Критерии активности ревматизма у детей (А.И.Нестеров, 1964)

Показатели	Степень активности		
	I	II	III
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Менее 8	8—10	Более 10
СОЭ, мм/ч	Менее 20	20—30	Более 30
СРП, усл. ед.	0 или +	+ или ++	+++ или ++++
ДФА проба, ед.	Менее 0,250	0,250—0,300	Более 0,300
СК, ед.	0,180-0,200	0,200—0,250	Более 0,250
Серомукоид, ед.	Менее 0,3	0,3—0,6	Более 0,6
Титры АСЛ-О, ед. Тодда	Норма или менее 330	330—660	Более 660

Примечание. СРП — С-реактивный протеин;
ДФА — дифениламиновая (проба);
СК — сиаловые кислоты

Под неактивной фазой ревматизма понимают такое состояние здоровья у перенесших ревматизм, когда при клиническом и лабораторном обследовании в динамике не удастся выявить каких-либо признаков воспалительного процесса или нарушения иммунитета. Работоспособность больных сохранена, а нарушение гемодинамики выявляется при значительной физической нагрузке, если сформировался порок сердца. По мнению Н.А. Белоконь и М.Б. Кубергер (1987), о неактивной фазе можно говорить не ранее чем через 6 месяцев после исчезновения клинических и лабораторных признаков активности процесса, так как морфологические изменения сохраняются значительно дольше, чем клинико-лабораторные.

Указанная классификация, как уже говорилось, является общепринятой для использования в нашей стране. Однако, в отличие от этой классификации, Комитетом экспертов ВОЗ (1988) больные, перенесшие ревматизм, не рассматриваются в дальнейшем как больные «ревматизмом в неактивной фазе», хотя все они нуждаются в длительной бициллинопрофилактике.

Кроме того, эксперты ВОЗ (1988) считают, что нет «непрерывно-рецидивирующего» течения ревматизма. По их мнению, частые рецидивы ревматизма у детей — это результат неправильно проводимой вторичной профилактики заболевания. Имеются возражения также против критериев активности заболевания. Согласно рассмотренной классификации активность заболевания является клиническим понятием и определяется параметрами клинико-лабораторной картины. Но клиническая активность болезни не всегда совпадает с интенсивностью паталогоанатомического процесса в сердце и других органах.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Клинические проявления заболевания у детей полиморфны и разнообразны.

Ревматизм возникает обычно спустя 2—3 недели после ангины или фарингита. Больные жалуются на вялость, слабость, потливость. К начальным проявлениям ревматизма у детей следует отнести внезапное повышение температуры тела, симптомы интоксикации, артралгии или полиартрит.

Хотя заболевание поражает различные органы и ткани, ведущим является поражение сердца, которое описывают как кардит. В зависимости от локализации поражения может быть эндо-, мио- или панкардит. Наиболее закономерным при ревматизме является эндомиокардит. Панкардит развивается только в тяжелых случаях течения заболевания.

Рассмотрим наиболее важные клинические признаки эндокардита у детей.

Эндокардит. Ревматический процесс чаще всего поражает сердечные клапаны и протекает в виде ревматического вальвулита. Для больных характерны жалобы на неприятные ощущения в области сердца, повышение температуры тела, сердцебиение, головокружение. Во время осмотра выявляется бледность кожных покровов, пульсация шейных сосудов. При пальпации — пульс удовлетворительного наполнения, не напряжен, тахикардия. При перкуссии границы сердца в пределах возрастных норм. Аускультативно тоны сердца несколько ослаблены, на верхушке выслушивается систолический шум, который сначала мягкий, короткий, музыкальный, непостоянный, а по мере поражения клапанов становится грубым.

Миокардит. Обязательная составная часть ревматического кардита. Отмечаются жалобы на неопределенную боль в области сердца, слабость, быструю утомляемость, сердцебиение, одышку. При осмотре выявляются бледность кожи и слизистых, «синева» под глазами, цианоз губ или носогубного треугольника. При пальпации — пульс слабого наполнения, верхушечный толчок ослаблен, тахикардия в начале заболевания сменяется брадикардией. Перкуторно границы сердца, как правило, смещены влево или во все стороны в зависимости от выраженности воспа-

лительного процесса (очаговый или диффузный миокардит). При аускультации тоны сердца ослаблены, особенно первый, выслушивается систолический шум. Его причиной считают относительную недостаточность митрального клапана (за счет расширения сердца, гипотонии сердечных мышц, в частности папиллярных).

Иногда вследствие удлинения (ослабление миокарда) и укорочения (из-за тахикардии) систолы наблюдается эмбриокардия, т.е. выравнивание длительности систолы и диастолы.

Для подтверждения диагноза миокардита большое значение имеют данные инструментального обследования. На ЭКГ для миокардита характерно нарушение атриовентрикулярной проводимости в виде удлинения интервала P—R, снижение вольтажа зубцов QRS (свидетельствует о тяжелом течении процесса), а также возможное нарушение ритма.

Перикардит. Свидетельствует, как правило, о перикардите, так как сочетается с вовлечением в воспалительный процесс всех оболочек сердца. Появление перикардита при ревматическом процессе клинически выражается во внезапном ухудшении общего состояния больного. Характерны жалобы на резкую боль в области сердца, появляется одышка (даже в состоянии покоя), нередко отмечается сухой и навязчивый кашель (рефлекторный).

При осмотре обращает на себя внимание вынужденная поза ребенка (сидячее положение с наклоном туловища вперед), цианоз кожных покровов. Объективная картина зависит от того, какой перикардит — сухой (фибринозный) или экссудативный.

При сухом (фибринозном) перикардите границы сердца не смещены, а при аускультации выявляется «шум трения перикарда», напоминающий хруст снега, который выслушивается в фазу систолы и диастолы и не связан с тонами сердца.

При экссудативном перикардите наблюдается исчезновение пульсации в области сердца, верхушечный толчок не определяется, границы сердца смещены во все стороны, тоны его значительно ослаблены, едва слышны, особенно в положении сидя.

Полиартрит — одно из ведущих клинических проявлений ревматизма. Его выраженность различна — от боли (полиартралгий) до отечности и покраснения суставов и нестерпимой боли (артрита). При современном течении ревматизма полиартралгий по существу рассматриваются как эквивалент ревматического полиартрита.

Для ревматического полиартрита характерно:

- 1) множественное поражение суставов, преимущественно крупных (голеностопных, коленных, локтевых, лучезапястных и др.), реже — мелких (суставы стопы, кистей и др.);
- 2) симметричное поражение суставов;
- 3) мигрирующее, «летучее» поражение суставов (очень быстро появляется и исчезает воспалительная реакция);
- 4) отсутствие деформации или каких-либо функциональных изменений в пораженных суставах;
- 5) быстрое исчезновение проявлений на фоне применения противовоспалительной терапии.

Хорея. Характерная особенность течения ревматизма у детей. Хорею считают своеобразным подкорковым и частично корковым энцефалитом. Морфологический субстрат этого поражения связан с васкулитом и дистрофическими изменениями стриопалидарной системы головного мозга. Именно с этими поражениями связаны характерные для хореи проявления.

При объективном обследовании можно установить типичные симптомы хореи. Прежде всего, изменяется психическое состояние ребенка: появляется эмоциональная неустойчивость, рассеянность, утомляемость, пассивность, ухудшается успеваемость в школе. Одновременно возникают двигательные нарушения, которые проявляются гиперкинезами, гримасничанием, невняtnостью речи (дизартрией). Эти нарушения обычно усиливаются при волнении.

Кроме того, возникает расстройство координации движений. Это проявляется нарушением почерка, невозможностью удерживать предметы сервировки стола при еде, неустойчивостью в позе Ромберга, отрицательной пальценосовой и коленно-пяточной пробами.

Для хореи характерна также и мышечная гипотония. В связи с этим наблюдаются симптомы «дряблых плеч» (при поднимании ребенка под мышки приподнимаются только плечи, голова же уходит глубоко между ними), «перочинного ножа» (согнутую в коленном суставе ногу без труда можно привести к подбородку), «складной руки» (при сгибании руки в локтевом суставе предплечье соприкасается с плечом).

При исследовании неврологического статуса отмечается повышение сухожильных рефлексов, особенно коленных (положительный симптом Гордона), наблюдается выраженный клонус стоп.

Хореей обычно болеют дети 5—10-летнего возраста и девочки пубертатного возраста.

Кольцевидная эритема. Обычно появляется на туловище и конечностях, реже — на ногах, шее, лице. Это бледно-розовые высыпания в виде тонкого кольцевидного ободка с четким наружным и менее четким внутренним краями. В центре кольца кожа не изменена. Кольца эритемы нередко причудливо сочетаются между собой, напоминая гирлянды или кружевной рисунок. Кольцевидная эритема не сопровождается какими-либо субъективными ощущениями и обычно исчезает бесследно.

Ревматические узелки. Безболезненные образования размером от 2 мм до 1 см, округлые, плотные, располагаются в фасциях, сухожилиях, в подкожной клетчатке. Излюбленная локализация — разгибательная поверхность локтевых, коленных, пястно-фаланговых суставов, область лодыжек, остистых отростков позвонков и др. Узелки появляются незаметно в результате формирования гранулемы и склероза. Обычно в течение 1—2 месяцев подвергаются обратному развитию без остаточных явлений.

Поражения других органов и систем проявляются ревматической пневмонией, плевритом, абдоминальным синдромом, поражением почек, серозитами и др.

Для определения активности воспалительного процесса используют такие лабораторные тесты, как определение числа лейкоцитов, СОЭ, содержания серомукоида, сиаловой кислоты, фибриногена, альфа-1-, и альфа-2-гамма-глобулинов, С-реактивного протеина, показателей дифениламиновой реакции.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕВМАТИЗМА. Диагноз ревматизма иногда установить чрезвычайно трудно. Это диагноз клинический, и достаточно убедительные методы его диагностики отсутствуют, а выраженность клинических симптомов различна и не всегда достаточна для постановки своевременного диагноза.

Диагностические критерии ревматизма впервые были сформулированы русским педиатром А.А. Киселем (1940), который выделил пять «абсолютных» его признаков: ревматические узелки, кольцевидная эритема, хорея, мигрирующий полиартрит, кардит.

В 1944 году был опубликован список признаков для диагностики ревматизма, подразделив их на «большие» и «малые» критерии. В основу такого подразделения положена диагностическая значимость конкретного показателя. Клинические признаки, наиболее значимые для диагностики, были названы «большими», а менее характерные — «малыми» критериями (см. схему).

Позже эти критерии пересмотрены в 1956 и 1982 годах под эгидой Американской ревматической ассоциации. В таком виде они и были приняты Комитетом экспертов ВОЗ (1988):

Схема диагностических критериев ревматизма (А.А. Кисель — Т.Т.Д. Jones)

- «Большие» критерии:** Кардит
Полиартрит
Хорея
Кольцевидная эритема
Ревматические узелки
- «Малые» критерии:**
- а) Клинические:
 - 1. Лихорадка
 - 2. Артралгии
 - 3. Ревматизм в анамнезе
(или предшествующий ревматизм)
 - б) Лабораторные:
 - 1. Реактанты острой фазы
(повышение СОЭ, СРП, лейкоцитоз)
 - 2. Удлинение интервала Р—R

Наличие двух «больших» или одного «большого» и двух «малых» критериев указывает на высокую вероятность ревматизма у детей. При этом диагноз ревматизма допустим лишь при наличии «больших» клинических критериев. Однако для окончательного решения вопроса о диагно-

зе ревматизма необходимы данные, подтверждающие стрептококковую инфекцию. К ним относятся:

- 1) повышенный титр противострептококковых антител (АСЛ-0 и др.);
- 2) высеивание из зева стрептококка группы А;
- 3) недавно перенесенная скарлатина.

Из антистрептококковых антител наибольшее диагностическое значение имеет определение титров АСЛ-О, которые обычно повышены у 80% больных ревматизмом. Только у больных хореей, причем в первые 2 месяца от начала заболевания, отмечается низкий или пограничный уровень АСЛ-О. Повышенным считается уровень АСЛ-О, если он соответствует не менее 250 ед. Todd у взрослых и не менее 333 ед. у детей старше 5 лет.

Рекомендуется также определение других антител к стрептококку, таких как антистрептогиалуронидаза, антистрептокиназа, а в последние годы — антидезоксирибонуклеаза В.

Для повышения диагностической значимости этих параметров необходимо исследовать парные сыворотки, кровь для которых берут с интервалом 2—4 недели. При этом увеличение титра антител в два или более разведений является диагностическим признаком недавно перенесенной стрептококковой инфекции.

Приведенные выше диагностические критерии ревматизма предназначены для диагностики заболевания только в активной фазе.

Весьма распространенной ошибкой является преждевременное, до появления отчетливых симптомов ревматизма, назначение противовоспалительных препаратов (салицилатов, кортикостероидов). В результате развивается нечеткая клиническая картина, позволяющая лишь предположить диагноз ревматизма. Очевидно, нельзя уменьшать выраженность симптомов ревматизма до тех пор, пока они не станут достаточно четкими. В противном случае установление правильного диагноза будет затруднено.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Согласно приведенным выше критериям диагноза ревматизма классические формы заболевания распознаются достаточно четко. Но для успешного лечения и профилактики важно установить точно диагноз в тех случаях, когда симптоматика скудная. Имеются данные о схожести ревматизма с 26 различными заболеваниями.

При наличии у больного ревматизмом выраженного полиартрита возникает необходимость исключения ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) (табл. 35). Для ЮРА, в отличие от ревматического полиартрита, характерно наличие стойкого болевого синдрома в области мелких суставов кисти, стоп, позвоночника; продолжительной боли в течение нескольких недель и даже месяцев, не поддающейся лечению противовоспалительными препаратами; скованности движений в пораженных суставах, особенно в утренние часы; развития деформаций пораженных суставов; мышечной атрофии в области пораженного сустава; отсутствие изменений в сердце в течение длительного времени; изменения на рентгенограмме суставов (остеопороз, расширение суставной щели, анкилоз и др.).

Дифференциально-диагностические признаки ревматизма и ювенильного ревматоидного артрита

Признаки	Ревматизм	ЮРА
Пораженные суставы	Средние и крупные суставы	Мелкие суставы кисти, стоп, позвоночник
Болевой суставной синдром	Нестойкий	Стойкий
Характер болей	Непостоянные, мигрирующие	Постоянные
Скованность движений в утренние часы	Отсутствует	Выражена
Деформация суставов	Отсутствует	Выражена
Атрофия мышц	Отсутствует	Имеется
Изменения со стороны сердца	Имеются	Отсутствуют

Наличие у больного ревматизмом кардита требует проведения дифференциальной диагностики с неревматическим кардитом (табл. 36). Отличия неревматического кардита от ревматизма: связь с перенесенной ОРВИ и возникновение заболевания непосредственно на ее фоне (в разгар основного заболевания); отсутствие суставного синдрома в начале заболевания; наличие более выраженного болевого синдрома в об-

Таблица 36

Дифференциально-диагностические признаки ревматизма и неревматического кардита у детей

Признаки	Ревматизм	Неревматический кардит
Связь с инфекцией	Со стрептококковой инфекцией	С вирусными инфекциями
Хронологическая связь с инфекцией	Через 2—3 недели после инфекции	Непосредственно после или на фоне инфекции
Суставной синдром	Обычно имеется	Отсутствует в начале заболевания
Кардиалгии	Менее выражены	Более выражены
Клапанные пороки сердца	Возможны	Не возможны
Лабораторные признаки активности	Выражены	Не выражены
Титры антистрептококковых антител	Повышены	Не повышены

ласти сердца, жалобы имеют окрашенный эмоциональный характер; формирование клапанных пороков сердца; отсутствие или слабая выраженность лабораторных признаков активности процесса, несмотря на довольно выраженные признаки кардита, а титры антистрептококковых антител не повышены или не повышаются в динамике заболевания.

Значительный полиморфизм клинической симптоматики ревматизма, системность поражения соединительной ткани требуют проведения дифференциальной диагностики с системной красной волчанкой (СКВ). У больных с СКВ, в отличие от больных ревматизмом, наблюдаются кожные высыпания в виде «бабочки» на лице; увеличение лимфатических узлов и селезенки; высокая активность процесса и пестрая клиническая картина заболевания, а у 50% детей в крови обнаруживают LE-клетки и практически у всех детей (95%) — антинуклеарные антитела.

Многие из указанных признаков являются общими для детей и взрослых. Но все же у детей отмечаются некоторые особенности течения ревматизма:

- 1) более тяжелое течение процесса из-за выраженного экссудативного компонента воспаления;
- 2) чаще встречаются кардиальные формы ревматизма;
- 3) более часты рецидивы заболевания;
- 4) значительно чаще отмечаются ревматическая сыпь и ревматические узелки;
- 5) наличие хореи, которой у взрослых нет;
- 6) чаще отмечаются полисерозиты;
- 7) сохраняется постоянная активность межприступного периода;
- 8) характерна так называемая «сухая декомпенсация» с увеличением печени без отеков ног, которые встречаются у взрослых;
- 9) у детей чаще, чем у взрослых, развивается ревматическая пневмония;
- 10) чаще формируется порок сердца.

В настоящее время число детей, больных ревматическими пороками сердца, уменьшилось более чем в 2 раза. Частота возникновения приобретенных пороков сердца у детей с ревматизмом составляет 10—15%. Наиболее распространенным приобретенным пороком сердца у детей является недостаточность митрального клапана (60%), второе место занимает комбинированный митральный порок (недостаточность митрального клапана и стеноз левого венозного устья) — у 15%, третье место — изолированная аортальная недостаточность — у 10% детей.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЗМОМ. Основой лечения детей, больных ревматизмом, считают принцип комплексной этапной терапии. Реализация этого принципа достигается тем, что больных лечат в условиях стационара, долечивают в ревмокардиологическом санатории и наблюдает кардиоревматолог в поликлинике. Всех больных ревматизмом обязательно госпитализируют и, по возможности, изолируют.

Лечение больных ревматизмом включает следующие основные звенья:

1) организацию режима — устанавливают постельный режим на 2—3 недели и более в зависимости от тяжести кардита и особенностей течения. После ликвидации признаков кардита ребенка переводят на полупостельный режим (разрешают вставать к столу, на процедуры, в туалет), а затем — на тренирующий режим;

2) обеспечение рационального питания — оно должно быть полноценным, витаминизированным, легкоусвояемым, высококалорийным.

Назначают стол № 10 (по Певзнеру), согласно которому ребенку ограничивается (уменьшается) количество поваренной соли, прием жидкости и дополнительно назначаются продукты, богатые калием (печеный картофель, изюм, курага, чернослив);

3) назначение этиотропной терапии с учетом признания этиологической роли стрептококка группы А в развитии ревматизма.

Внутримышечно вводят пенициллин по 600 000 — 2 000 000 ЕД в сутки (в 4 приема) в течение 2 недель, (по 100 000 ЕД на 1 кг массы тела), затем внутримышечно бициллин-5 в течение 4—6 недель. Детям с массой тела менее 30 кг назначают дозу 600 000 ЕД, более 30 кг — 1 200 000 ЕД.

При непереносимости препаратов пенициллинового ряда показан эритромицин. Его назначают детям с массой тела менее 25 кг в дозе 40 мг на 1 кг массы тела в сутки (не более 1 г) в 2—4 приема, более 25 кг — по 250 мг 4 раза в сутки;

4) включение в патогенетическую терапию лекарственных средств, воздействующих на ключевые звенья патогенеза. С этой целью используют препараты, обладающие противовоспалительной активностью. Применяют:

4.1) Нестероидные противовоспалительные средства:

а) ацетилсалициловую кислоту назначают по 60—100 мг на 1 кг массы тела, но не более 2 г в сутки в 4 приема после еды, запивая молоком (для уменьшения вероятности развития язвы желудка). Полную дозу ацетилсалициловой кислоты применяют в течение 3—4 недель, а затем ее уменьшают наполовину и продолжают прием в течение 6 недель;

б) индометацин (метиндол) — в дозе 2,5—3 мг на 1 кг в сутки (в пределах 50—100 мг);

в) вольтарен (ортофен) — по 3—3,5 мг на 1 кг массы тела в сутки (по 75—150 мг в сутки);

г) бруфен (ибупрофен) является менее активным противовоспалительным нестероидным средством и может применяться при умеренной или минимальной активности процесса в суточной дозе 400—800 мг. Достоинство препарата в том, что он не оказывает побочных действий.

Применяют также напроксен, мефенамовую кислоту и другие препараты. Механизм действия этих препаратов связан с ингибированием фермента простагландинсинтетазы, что предотвращает синтез простагландинов, которые обладают, как известно, выраженным воспалительным потенциалом.

4.2) Стероидные противовоспалительные препараты: преднизолон, триамцинолон, дексаметазон и др. Применяют при наличии тяжелого кардита или угрожающего жизни кардита.

Преднизолон назначают в суточной дозе 1—2 мг на 1 кг массы тела (в дозе 40—60—90 мг в сутки). Полную дозу препарата применяют в течение 2—3 недель (до явного клинического эффекта), а затем постоянно снижают с полной отменой его через 6—8—10 недель.

Механизм действия глюкокортикоидов заключается в стабилизации клеточных мембран, в том числе лизосом, торможении деполимеризации коллагена, угнетении активности фибробластов, в торможении реакции антиген—антитело.

Противовоспалительным эффектом и антипролиферативным действием обладают также препараты хинолинового ряда (делагил, плаквенил). Однако для них характерен поздний терапевтический эффект, что ограничивает терапевтические возможности этих препаратов.

Для нормализации сосудистой проницаемости применяют:

- а) галаскорбин, аскорутин, аскорбиновую кислоту;
- б) антигистаминные препараты — тавегил, супрастин, диазолин, фенкарол, перитол и др.

Для нормализации метаболических нарушений в сердечной мышце и других тканях применяют: панангин, аспаркам, рибоксин, фосфаден, сердечные гликозиды (дигоксин и др.), витамины группы В и др.

При лечении хореи в дополнение к нестероидным противовоспалительным препаратам (вольтарен, индометацин и др.) назначают:

- а) препараты брома (1%-й раствор натрия бромида);
- б) фенobarбитал по 0,01—0,13—0,05 г 2—3 раза в сутки в течение 2 недель, затем только на ночь еще 2 недели;
- в) седуксен, аминазин;
- г) витамины В₁ (5%-й раствор по 0,5—1 мл в/м), В₆ (5%-й раствор по 0,5—1 мл в/м), на курс — 15—20 инъекций;
- д) физиотерапевтические процедуры: бром-электрофорез на воротниковую зону, электросон;
- е) теплые хвойные ванны при температуре воды 37° С, 5—7 мин, на курс — 8—10 ванн.

Продолжительность лечения зависит от длительности активной фазы заболевания. Средняя продолжительность острой фазы ревматизма составляет 6—12 недель.

ПРОФИЛАКТИКА РЕВМАТИЗМА. Основные направления профилактики ревматизма базируются на признании в качестве этиологического фактора бета-гемолитического стрептококка группы А. Профилактику ревматизма подразделяют на первичную, вторичную и текущую.

Первичная профилактика — это комплекс государственных, общественных и индивидуальных мероприятий, направленных на предупреждение первичной заболеваемости ревматизмом. Мероприятия первичной профилактики направлены:

- а) на эффективное лечение острых стрептококковых инфекций, вызываемых стрептококком группы А (ангина, фарингит, скарлатина), предупреждение их распространения и уменьшение контактов;

б) на повышение естественной резистентности и адаптационных возможностей организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды.

Поскольку ревматизм развивается чаще всего вслед за перенесенной острой стрептококковой инфекцией, особенно важны ее своевременная диагностика и ранняя активная антибактериальная терапия.

Больных острой стрептококковой инфекцией необходимо изолировать. Лечение следует проводить пенициллином в течение 5—7 дней. Пенициллин вводят внутримышечно по 100 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки (или детям дошкольного возраста по 300 000—350 000 ЕД в сутки и до 450 000 ЕД в сутки детям школьного возраста), а затем с интервалом 5—6 дней 2 раза внутримышечно вводят бициллин-5 в дозе 600 000—900 000 ЕД (если масса тела меньше 30 кг) или в дозе 1 200 000 ЕД (при массе тела больше 30 кг).

Если невозможно организовать внутримышечное введение пенициллина (бициллина), назначают *per os* феноксиметилпенициллин по 250 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней (если масса тела больше 20 кг) или по 125 мг 4 раза в сутки (если масса тела ребенка меньше 20 кг).

Можно применять также ампициллин, цефалоспориновые антибиотики, диклоксациллин.

При непереносимости препаратов пенициллина назначают эритромицин по 250 мг 4 раза в сутки, детям с массой тела меньше 25 кг — 40 мг на 1 кг в 2—4 приема (но не более 1 г в сутки) в течение 10 дней.

Лечение стрептококковых инфекций неэффективно и противопоказано сульфаниламидными препаратами, тетрациклином, левомицетином.

После перенесенной острой стрептококковой инфекции ребенок должен в течение 1 месяца находиться под наблюдением участкового педиатра, поскольку обычно в этот период чаще всего появляются симптомы ревматизма.

Очень важным звеном первичной профилактики является предупреждение распространения стрептококковой инфекции. Это достигается изоляцией больного, соблюдением правил личной гигиены, проветриванием и влажной уборкой помещения, систематическим кварцеванием комнат, применением воздухоочистителей и пр.

В комплекс общеукрепляющих мероприятий входят: систематическое закаливание организма, занятия физкультурой и спортом, соблюдение режима дня, правильное чередование физической нагрузки и отдыха, достаточное пребывание на свежем воздухе, полноценное питание, прием поливитаминов и др.

Важным профилактическим мероприятием является лечение очагов хронической инфекции. Все очаги хронической стрептококковой инфекции, особенно в носоглотке (тонзиллит, фарингит, гайморит, синусит), должны быть тщательно санированы. Тонзиллэктомии производят под защитой пенициллина, который назначают за 2—3 дня до операции и в течение 7—10 дней после операции в соответствующих возрастных дозах.

Необходима обязательная санация зубов, пораженных кариесом, хотя в зубах, пораженных кариесом, стрептококки не обнаруживаются. Это же относится и к периодонтиту.

Как указывалось выше, для возникновения ревматизма имеет значение генетическая предрасположенность и внутрисемейная стрептококковая инфекция. Поэтому особенно тщательную первичную профилактику следует проводить детям из семей, в которых есть больные ревматизмом, поскольку именно они находятся в зоне риска по предрасположенности к ревматизму.

Вторичная профилактика ревматизма представляет собой систему профилактических мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов и прогрессирования болезни у лиц, перенесших ревматизм.

Важнейшим звеном вторичной профилактики является бициллинопрофилактика, которая в нашей стране применяется с 1958 года. Это позволило снизить частоту рецидивов за первые годы бициллинопрофилактики в 8—10 раз.

Вторичная профилактика заключается в регулярном введении антибактериальных препаратов (обычно препаратов пенициллинового ряда) больным, перенесшим ревматизм, с целью предупреждения обсеменения и/или инфицирования стрептококком группы А верхних дыхательных путей. С целью вторичной профилактики используют препараты пенициллина пролонгированного действия — бициллин, к которому, как подтверждено работами микробиологов, не образуются устойчивые штаммы стрептококка даже при длительном применении.

В настоящее время для вторичной профилактики применяют препарат бициллин-5, который представляет собой смесь, содержащую 1 часть бензилпенициллина новокаиновой соли и 4 части дибензилэтилендиаминовой соли бензилпенициллина (бициллин-1).

Существуют два основных метода вторичной профилактики ревматизма, которые изложены Комитетом экспертов ВОЗ (1988):

а) регулярное круглогодичное внутримышечное введение бициллина-5 один раз в 3—4 недели;

б) круглогодичный ежедневный прием антибиотиков *per os* (пенициллин, сульфазин, эритромицин).

Наиболее эффективным является регулярное внутримышечное введение бициллина-5 пролонгированного действия. Его вводят внутримышечно детям с массой тела менее 30 кг в дозе 600 000 ЕД 1 раз в 3 недели, детям с массой тела более 30 кг — в дозе 1 200 000 ЕД 1 раз в 4 недели.

Феноксиметилпенициллин применяют *per os* по 250 мг 2 раза в сутки, сульфазин — по 0,5 г в сутки (если масса тела меньше 30 кг) или по 1 г в сутки (если масса тела больше 30 кг).

При аллергии на препараты пенициллина рекомендуется эритромицин по 250 мг два раза в сутки.

Важным аспектом вторичной профилактики является установление ее продолжительности. Вероятность рецидива ревматизма зависит от ряда факторов, таких как время, прошедшее после перенесенного заболевания, возраст больного, состояние окружающей среды и др. Чем меньше возраст ребенка при первичном ревматизме, тем больше вероятность рецидива. Показано, что после наступления половой зрелости частота рецидивов с возрастом снижается. Наибольшее число рецидивов приходится на первые 5 лет после перенесенного первичного ревматизма. Кроме

того, у больных ревматизмом с выраженным кардитом рецидивы возникают чаще, чем у больных без поражения сердца.

Согласно последним рекомендациям экспертов ВОЗ (1988), при вторичной профилактике ревматизма учитывают ряд общих принципов:

а) больным, у которых во время первичной ревматической атаки не было кардита, вторичную профилактику следует проводить в течение 5 лет и до достижения ими 18-летнего возраста;

б) больным с преимущественным кардитом при первой атаке ревматизма вторичную профилактику следует проводить до достижения ими 25-летнего возраста и более длительно, если этого требуют условия окружающей среды или наличие других факторов риска.

С учетом этих рекомендаций, очевидно, следует признать сезонную профилактику, рекомендуемую после 3-летнего периода постоянной профилактики, устаревшей, а одновременное назначение ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных средств в виде месячных курсов весной и осенью — научно не обоснованным и небезопасным.

Текущая профилактика ревматизма направлена на лечение у больных ревматизмом любых возникающих интеркуррентных заболеваний до полного выздоровления и нормализации показателей крови. Это относится к больным, перенесшим первичную ревматическую атаку, острые стрептококковые заболевания (ангина, фарингит и др.), а также ОРВИ (грипп и др.). При этом обязательно назначают препараты пенициллина или другие антибиотики с учетом переносимости.

При экстракции зуба у детей, перенесших ревматическую атаку, накануне и в последующие 3 дня вводят внутримышечно пенициллин: детям дошкольного возраста — 400 000—600 000 ЕД, школьного возраста — 600 000—1 200 000 ЕД в сутки. При невозможности внутримышечного введения пенициллина в амбулаторных условиях назначают внутрь феноксиметилпенициллин или перед экстракцией зуба вводят внутримышечно бициллин-5.

Кроме того, у больных ревматизмом все стоматологические процедуры или манипуляции, вызывающие кровоточивость, включая снятие зубного камня, требуют профилактики, особенно при наличии заболеваний десен.

В зависимости от степени риска больным при выполнении стоматологических манипуляций показано:

а) при умеренной степени риска назначение 2 г амоксициллина или 2 г феноксиметилпенициллина *per os* за 1 ч до оперативного вмешательства и 2 г *per os* спустя 6 ч;

б) при высокой степени риска (тяжелое поражение клапанов, перенесенный эндокардит) введение внутримышечно (или внутривенно) 1 г амоксициллина и 80—100 мг гентамицина перед вмешательством и 1 г амоксициллина (внутримышечно, внутривенно или *per os*) спустя 6 ч;

в) при аллергии к пенициллину, а также если недавно (в пределах 2 недель) вводили пенициллин или проводили длительную профилактику этим антибиотиком, рекомендуется 1,5 г эритромицина *per os* за 1 ч до вмешательства и 0,5 г *per os* через 6 ч.

Понятие «кардит» в клиническую педиатрическую практику введено сравнительно недавно. Им обозначают одновременное воспалительное поражение оболочек сердца — миокарда, эндо- и перикарда.

До недавнего времени для обозначения воспалительного поражения миокарда, обусловленного вирусными и бактериальными агентами, использовали понятие «миокардит». Однако, как показали многочисленные исследования, выполненные в последние годы, у детей с вирусными и бактериальными миокардитами в патологический процесс практически всегда вовлекаются одновременно эндо- и перикард. Поэтому использование термина «миокардит» не полностью отражает сущность патологического процесса. Исходя из этого, было предложено использовать у детей термин «кардит».

Для обозначения различия кардитов, имеющих нестрептококковую этиологию, до недавнего времени употребляли термин «инфекционно-аллергический». Однако с позиции современного представления о патогенезе кардита термин «инфекционно-аллергический» нельзя считать правильным. В настоящее время кардит нестрептококковой этиологии у детей обозначают понятием «неревматический кардит».

Неревматические кардиты в детском возрасте встречаются достаточно часто. Однако данные о частоте неревматических кардитов очень неточны в связи с трудностями их диагностики из-за вариабельности клинической картины и отсутствия четких диагностических критериев. Считают, что больные неревматическим кардитом составляют около 0,5% всех госпитализированных детей. При аутопсии умерших детей частота кардитов составляет 2,3—8% случаев. Среди лиц, заболевших вирусной инфекцией, частота кардитов может возрастать до 10—15%.

ЭТИОЛОГИЯ. Возникновение кардита связано с инфекцией. Кардиты, как правило, осложняют течение основного, обычно инфекционного, заболевания. При этом кардитом может осложниться любое инфекционное заболевание, которое вызывается вирусами, риккетсиями, микробами, грибами, протозойными возбудителями.

Главным этиологическим фактором неревматических кардитов являются вирусы. Наибольшим тропизмом к различным оболочкам сердца обладают энтеровирусы (Коксаки типа А и В, ЕСНО, герпеса), а также вирусы гриппа, краснухи, ветряной оспы и др. (табл. 37).

Неревматические кардиты могут быть вызваны бактериальными инфекциями, такими как дифтерия, брюшной тиф и др. Возникновение кардитов описано при некоторых паразитарных инфекциях, в частности при токсоплазмозе, гистоплазмозе, трихинеллезе и др.

Следует отметить, что спектр возбудителей, которые могут вызывать кардиты, в различном возрасте неодинаков. В первые годы жизни наиболее часто кардиты встречаются при вирусных заболеваниях, особенно энтеровирусных. После 5—6 лет основная причина кардитов у детей — стрептококковая инфекция, т.е. кардиты имеют ревматическое происхождение. Реже наблюдаются кардиты при неинфекционных процессах — диффуз-

Этиологические факторы неревматического кардита у детей

Фактор	Этиологические агенты
Вирусный	Коксаки (типа А и В), ЕСНО, грипп, краснуха, ветряная оспа, герпес
Бактериальный	Дифтерия, брюшной тиф
Паразитарный	Токсоплазмоз, гистоплазмоз, шистосомоз
Грибковый	Кокцидиомикоз
Аллергический	Лекарства, сыворотка, вакцина

ных заболеваниях соединительной ткани, пищевой и лекарственной аллергии и др.

ПАТОГЕНЕЗ. В настоящее время патогенез кардитов нельзя рассматривать как однотипный во всех случаях. Наибольшее значение имеют три группы механизмов:

1) прямое воздействие возбудителя на кардиомиоциты (инфекционный, паренхиматозный миокардит), который наблюдается преимущественно при вирусных (энтеровирусных) инфекциях;

2) сосудистые поражения сердца, которые могут быть обусловлены как эндотелиотропностью некоторых возбудителей (грипп, аденовирус, микоплазма и др.), так и иммунокомплексными поражениями инфекционной и неинфекционной природы;

3) поражения сердца, связанные с повреждающим действием антигенов и активированных лимфоцитов, перекрестно реагирующих с тканями сердца (наиболее часто это постстрептококковые миокардиты, по своему патогенезу близкие к ревматическому миокардиту, но без общих, системных поражений).

Реже встречаются гнойные метастатические поражения миокарда при септикопиемических процессах.

Патогенез кардита вирусного происхождения в настоящее время рассматривают следующим образом (*рис. 26*). При попадании вируса в миокард они проникают в миоциты, где происходит репликация, т.е. воспроизведение таких же вирусов из материалов клетки. Преимущественно используются белки, входящие в состав ядерного вещества и органелл, что тормозит функции клеток-хозяев. Наиболее выражена репликация на 3—5-й день инвазии. В ответ на внедрение вирусов в организм увеличивается продукция интерферона Т-лимфоцитами — эффекторами гиперчувствительности замедленного типа. Интерферон препятствует проникновению вирусов в неповрежденные кардиомиоциты. Пораженные миоциты уничтожаются Т-лимфоцитами и макрофагами, что сдерживает размножение и распространение вирусов в миокарде.

Уже в первые дни заболевания увеличивается количество вируснейтрализующих антител типа IgM, препятствующих репликации ви-

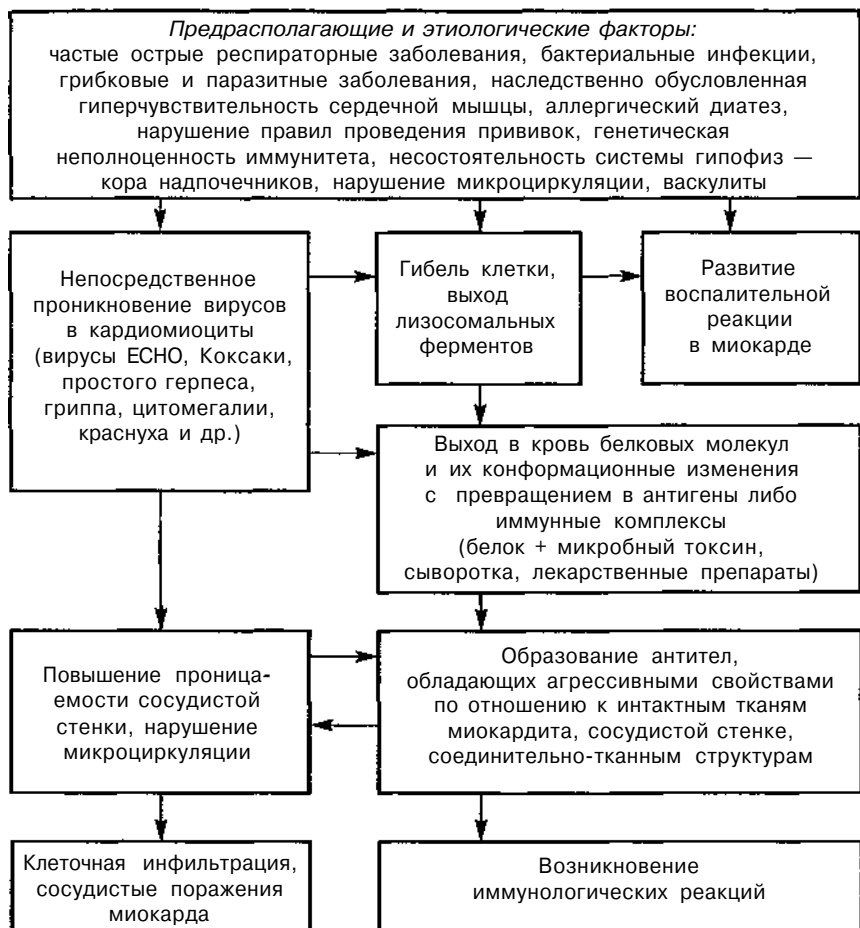


Рис. 26. Схема патогенеза неревматических кардитов у детей

русов и способствующих их элиминации. Высокий уровень IgM сохраняется в течение 1—3 недель, а затем постепенно снижается по мере затихания воспаления. Активация гуморального иммунитета сопровождается синтезом антител типа IgG, направленным против вирусного антигена и клеток сердца. Повышается титр иммунных комплексов в крови, который нормализуется в большинстве случаев в течение нескольких недель.

В патогенезе кардита существенное значение имеет нарушение микроциркуляции с увеличением сосудистой проницаемости, приводящее к отеку миокарда и способствующее накоплению в ней иммунных комплексов. Повышение сосудистой проницаемости обусловлено высвобождением в процессе иммунной реакции вазоактивных веществ — лизосомальных ферментов, гистамина, серотонина, ацетилхолина и др.

В большинстве случаев вирусы фагоцитируются и элиминируются и через 10—14 дней от начала заболевания уже не обнаруживаются в миокарде. В последующем увеличивается синтез коллагена, который уплотняется и превращается в фиброзную ткань, замещающую очаги некроза.

Длительное сохранение вирусов в миокарде наблюдается довольно редко, но все же возможна их латентная персистенция, способная при определенных обстоятельствах вновь вызвать воспаление в миокарде. Кардит может приобретать рецидивирующее течение.

После исчезновения вирусов из кардиомиоцитов и миокарда в целом в поврежденных клетках еще длительное время сохраняются тяжелые нарушения нуклеинового обмена. Подвергшиеся воздействию вирусов клетки и продукты нарушенного белкового обмена приобретают антигенные свойства, вызывая образование соответствующих антител. Поскольку антигенные свойства поврежденных и неповрежденных клеток одинаковы, образующиеся антитела вступают в перекрестную реакцию и с непораженными клетками миокарда. В результате образуются новые аутоантигены, стимулирующие выработку антител и иммунных лимфоцитов. Таким образом включается аутоиммунная реакция, способствующая хронизации кардита.

В развитии аутоиммунного повреждения существенную роль играют особенности иммунного статуса организма, в частности ослабление иммунных супрессорных механизмов. Предполагается, что супрессорная активность Т-лимфоцитов может подавляться вирусами или наблюдается врожденная (генетическая) иммунная недостаточность.

Трансформация вирусного кардита в аутоиммунное заболевание характеризуется увеличением образования антикардиальных антител, активацией клеточного иммунитета и наличием ЦИК.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Общепринятой классификации неревматических кардитов в детском возрасте нет. Но наиболее полной с клинической точки зрения является классификация, предложенная Н.А. Белоконь и М.Б. Кубергер (*рис. 27*).

Неревматические кардиты в зависимости от периода возникновения заболевания бывают врожденными и приобретенными.

Диагноз врожденного кардита считается достоверным, если симптомы сердечной патологии выявляются внутриутробно или в роддоме; вероятным — если они возникают в первые месяцы жизни ребенка без предшествующего интеркуррентного заболевания и/или при наличии анамнестических данных о болезни матери во время беременности. По влиянию агрессивных факторов на плод в различные сроки гестации врожденные кардиты разделяют на ранние и поздние. Обязательным морфологическим признаком ранних кардитов является фиброэластоз или эластофиброз эндо- и миокарда. Поздние кардиты не имеют этого признака.

В соответствии с классификацией необходимо указать этиологический фактор (вирусный, вирусно-бактериальный, бактериальный, паразитарный, грибковый, иерсиниозный, аллергический — лекарственный, сывороточный, поствакцинальный, идиопатический). Но нередко этиология неревматического кардита остается невыясненной.

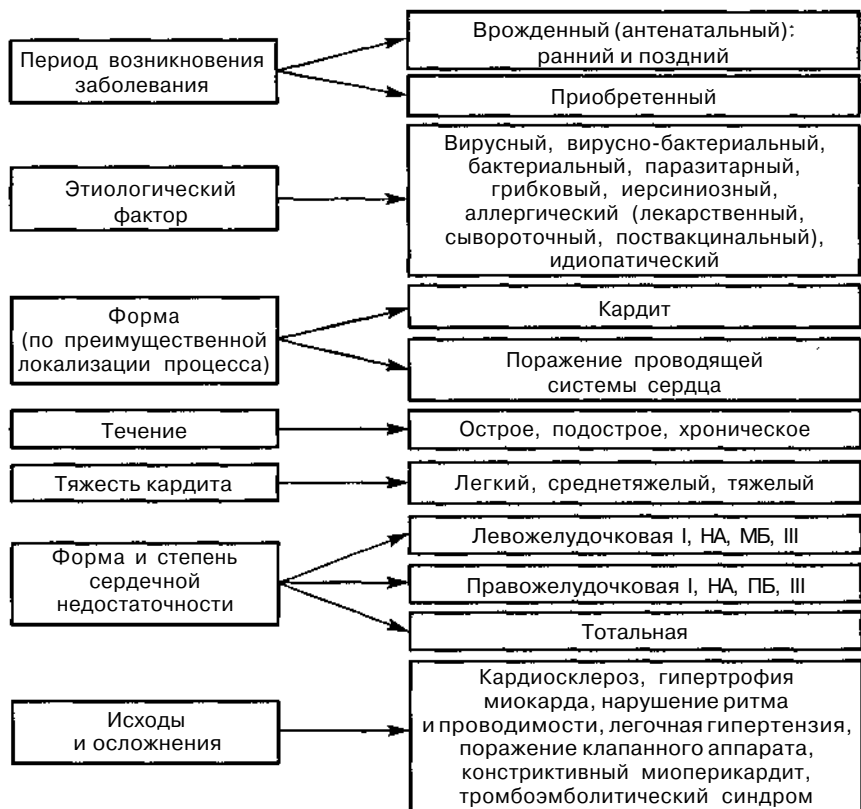


Рис. 27. Рабочая классификация неревматических кардитов у детей (Н.А. Белоконь, М.Б. Кубергер, 1987)

При неревматических кардитах выделяют острое течение, которое характеризуется бурным началом, развитием сердечно-сосудистой недостаточности и относительно быстрым эффектом терапии. Продолжительность заболевания при остром течении неревматического кардита не превышает 3 месяцев. Подострое течение характеризуется постепенным началом и более длительным процессом выздоровления (до 18 мес). Хроническое течение может длиться более 18 месяцев.

По степени тяжести различают легкий, средней тяжести и тяжелый кардит. Тяжесть течения кардита определяется комплексом клинко-инструментальных данных: размерами сердца, выраженностью сердечной недостаточности, признаками ишемических и метаболических изменений на ЭКГ, характером аритмий, состоянием малого круга кровообращения.

Для характеристики сердечной недостаточности, которая может возникать при неревматических кардитах у детей, следует пользоваться признаками, предложенными Н.А. Белоконь и М.Б. Кубергер (1987) и представленными в таблице 38.

**Признаки и степень сердечной недостаточности
при неревматических кардитах у детей
(Н.А. Белоконов, М.Б. Кубергер, 1987)**

Степень	Недостаточность	
	левожелудочковая	правожелудочковая
1	Признаки сердечной недостаточности в покое отсутствуют и появляются после нагрузки в виде тахикардии или одышки	
IIА	ЧСС и число дыханий в минуту увеличены соответственно на 15—30 и 30—50% относительно нормы	Печень выступает на 2—3 см из-под реберной дуги
IIБ	ЧСС и число дыханий в минуту увеличены соответственно на 30—50 и 50—70% относительно нормы; возможны акроцианоз, навязчивый кашель, влажные мелкопузырчатые хрипы в легких	Печень выступает на 3—5 см из-под реберной дуги, набухание шейных вен
III	ЧСС и число дыханий в минуту увеличены соответственно на 50—60 и 70—100% и более относительно нормы; клиника предотека и отека легкого	Гепатомегалия, отечный синдром (отеки на лице, ногах, гидроторакс, гидроперикард, асцит)

Морфологическая характеристика кардитов учитывает разные типы воспалительного процесса — альтеративный (дистрофически-некробиотический) и экссудативно-пролиферативный с преимущественными изменениями кардиомиоцитов (паренхиматозный вариант) или стромы миокарда (интерстициальный вариант). По распространенности морфологических изменений миокардиты разделяются на очаговые и диффузные. При легком течении кардита часто наблюдается полное клиническое выздоровление. Исходом тяжелого течения кардита может быть формирование миокардитического кардиосклероза со стойким сохранением признаков нарушения функции миокарда при отсутствии признаков воспаления.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Заподозрить диагноз кардита позволяет связь признаков поражения миокарда с инфекционным заболеванием, аллергозами, приемом лекарственных средств и т.д. Острый инфекционный кардит в большинстве случаев развивается в течение первой недели общего заболевания. Клинически кардиты проявляются, прежде всего, признаками воспаления.

Течение кардита сопровождается такими общевоспалительными симптомами, как субфебрилитет (редко — лихорадка), слабость, недомогание, потливость. Больные часто жалуются на кардиалгии, спектр которых чрезвычайно широк — от неинтенсивной кратковременной колющей

боли в области сердца до выраженной стенокардической боли. Поражение миокарда субъективно проявляется сердцебиением, перебоями в работе сердца, одышкой.

При объективном обследовании обычно выявляется цианоз губ, носогубного треугольника, тахикардия, малое наполнение пульса, в тяжелых случаях пульс может быть альтернирующим.

При легком течении кардита размеры сердца изменяются мало, поэтому чаще наблюдается смещение границы сердечной тупости только влево, тогда как тяжелое течение болезни характеризуется увеличением сердца и смещением его границ во все стороны. АД нормальное или снижено.

При аускультации сердца выявляется ослабление тонов, часто выслушивается расщепление I тона. Могут выявляться дополнительные III и IV тоны, создающие «ритм галопа». Это признаки ослабления тонуса миокарда и снижения его сократительной способности. Над верхушкой сердца часто выслушивается так называемый мышечный систолический шум. Иногда происхождение систолического шума связано с развивающимся в течении кардита пролапсом митрального клапана. При миокардитах, особенно вирусных, и при системных заболеваниях соединительной ткани может появляться шум трения перикарда — признак перимиокардита.

Как следует из вышеприведенных данных, клиническая картина неревматических кардитов разнообразна и вариабельна. Поэтому в зависимости от особенностей проявлений принято выделять следующие клинические варианты миокардитов:

- 1) малосимптомный;
- 2) псевдокоронарный (болевой);
- 3) декомпенсационный (с нарушением кровообращения);
- 4) аритмический;
- 5) псевдоклапанный (с признаками дисфункции клапанов, чаще — митрального);
- 6) тромбоэмболический;
- 7) смешанный.

Конечно, данная градация не характеризует каких-либо определенных форм кардитов, а лишь подчеркивает преобладающую в каждом конкретном случае клиническую симптоматику.

Снижение сократительной функции воспаленного миокарда лежит в основе сердечной недостаточности. Обычно степень ее не высока. Появляется одышка, признаки застоя в малом круге кровообращения (набухание шейных вен, увеличение и болезненность печени, отеки).

Данные лабораторного исследования при кардитах не отличаются специфичностью. Выявляется лейкоцитоз и увеличение СОЭ, диспротеинемия с увеличением содержания альфа- и гамма-глобулинов, повышение уровня сиаловых кислот и появление СРБ. Гиперферментемия с нарастанием активности АсАТ и КФК свидетельствует о некрозе кардиомиоцитов и отмечается только при тяжелом течении паренхиматозного кардита. У больных с острым инфекционным кардитом из глоточного

секрета могут быть выделены вирусы или бактерии. В крови нарастает титр противовирусных или антибактериальных антител в зависимости от характера инфекции. Выявляются изменения иммунного статуса. В сыворотке крови появляются антикардиальные антитела, определяются отклонения в клеточном иммунном ответе (положительная реакция бластотрансформации, торможение активности Т-супрессоров).

Важное диагностическое значение имеет электрокардиография, которая может свидетельствовать о поражении миокарда даже при легком течении миокардитов. Снижается вольтаж зубцов, появляется инверсия зубца Т, депрессия сегмента ST. При паренхиматозном поражении могут появиться патологические зубцы Q и деформация QRS. Типичны нарушения проводимости: атриовентрикулярная блокада разной степени выраженности, блокада ножек пучка Гиса. Часто регистрируются различные нарушения сердечного ритма: предсердные и желудочковые экстрасистолы, суправентрикулярные и желудочковые тахикардии. Стойкие изменения ЭКГ не могут быть проявлением развившегося кардиосклероза.

Эхокардиографическое исследование при кардитах малоспецифично и свидетельствует о гипо- и дискинезии миокарда, накоплении небольшого количества жидкости в полости перикарда, увеличении левого желудочка и левого предсердия, снижении сократительной способности миокарда.

При рентгенологическом исследовании в случаях выраженного кардита определяются увеличенные размеры сердца или его отделов, учащенная пульсация, на кимограмме — уменьшение амплитуды сердечных сокращений.

Диагноз острого миокардита может быть подтвержден при скинтиграфии с ^{67}Ga . Радиоактивный галлий, обладая аффинностью к активированным лимфоцитам, нейтрофилам и моноцитам, накапливается в воспалительных инфильтратах и делает их радиологически выявляемыми.

В зависимости от механизма поражения миокарда в клинической картине и ее динамике можно отметить ряд особенностей.

При инфекционных, паренхиматозных кардитах, которые характерны преимущественно для детей раннего возраста, обычно ярко выражен кардиальный синдром: значительная кардиомегалия, ослабление сердечных тонов, ригидный ритм. Нередко такие кардиты протекают как миоперикардиты, причем перикардит может проявляться раньше, чем поражение миокарда.

При энтеровирусной этиологии (наиболее частой) поражение сердца может сочетаться с неврологической симптоматикой (энцефаломиокардиты). Практически во всех случаях развивается недостаточность кровообращения. Если удастся устранить сердечную недостаточность в начале заболевания, то к отличительным особенностям данного поражения миокарда следует отнести довольно быструю (2—3 недели) положительную динамику.

Сосудистые поражения миокарда редко приводят к значительному увеличению размеров сердца и выраженной недостаточности кровообращения. В то же время именно для этих миокардитов можно считать

достаточно характерными болевой синдром, нарушение процессов возбуждения (экстрасистолия). Наряду с поражением миокарда нередко обнаруживаются и другие сосудистые поражения (преходящие изменения сосудистого рисунка кожи, сыпь, артралгии, микрогематурия и др.). Отличительной особенностью является торпидность течения, нередко его волнообразный характер, обострение в случаях присоединения интеркуррентных инфекций.

При установлении диагноза можно рекомендовать следующий алгоритм диагностики поражения сердца, который основан на критериях И.М. Воронцова и соавторов (1982). Этот алгоритм состоит из трех этапов. На первом этапе необходимо дать ответ на вопрос о наличии или отсутствии поражения сердца. На втором этапе при диагностике поражения сердца решается вопрос о природе поражения (миокардит, миокардиодистрофия, кардиомиопатия, миокардиосклероз). Наконец, на третьем этапе делается попытка этиологической и патогенетической расшифровки внутри группы кардитов, миокардиодистрофии и т.д. Первый этап диагностики проводится на основании количественной оценки признаков поражения сердца, разделенных по степени значимости на три группы (табл. 39).

Признаки большой значимости (4 балла):

1) увеличение общих размеров сердца или его полостей (при отсутствии выпота в перикарде), подтвержденное объективными методами обследования;

2) снижение сократительной способности миокарда, проявляющееся сердечной недостаточностью или подтвержденное функциональными методами (эхокардиография, реография и др.).

Таблица 39

Критерии диагностики неревматического кардита у детей

Признаки большой значимости (4 балла)	Признаки средней значимости (2 балла)	Малые признаки (1 балл)
Увеличение общих размеров сердца или его полостей	Отсутствие признаков влияния ВНС на деятельность сердца	Боли в области сердца
Снижение сократительной способности миокарда	Обнаружение в крови сердечного АГ и антикардиальных АТ	Ослабление звучности 1-го тона
	Повышение в крови кардиоспецифических фракций изоферментов ЛДГ, МДГ, КФК и др.	Тахи- или брадикардия
	Комплекс ЭКГ-признаков гипертрофии отделов сердца	Ритм галопа
	ЭКГ-признаки ишемии миокарда	Апикальный систолический шум
		Синоаурикулярная блокада
		Нарушение атриовентрикулярной проводимости
		Нарушение внутрижелудочковой проводимости
		Эктопический ритм
		Экстрасистолия
		Смещение интервала S-T
		Изменение зубца Т

Признаки средней значимости (2 балла):

1) отсутствие влияния вегетативной нервной системы на деятельность сердца (исключение составляет период новорожденное™), которое клинически проявляется ригидностью ритма, отсутствием дыхательной аритмии и может быть подтверждено кардиоинтервалографией;

2) обнаружение в крови сердечного антигена и антикардиальных антител;

3) повышение в крови кардиоспецифических фракций изоферментов лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы и др.;

4) комплекс ЭКГ-признаков гипертрофии отделов сердца;

5) ЭКГ-признаки ишемии миокарда.

Признаки малой значимости (1 балл):

1) боль в области сердца;

2) ослабление звучности 1-го тона;

3) тахи- или брадикардия;

4) ритм галопа;

5) апикальный систолический шум;

6) синоаурикулярная блокада;

7) нарушение атриовентрикулярной проводимости;

8) нарушение внутрижелудочковой проводимости;

9) эктопический ритм;

10) экстрасистолия;

11) смещение интервала S-T;

12) изменение зубца Т.

Диагноз кардита считается достоверным при сумме полученных баллов 5 и более (при наличии обязательно хотя бы одного из признаков большой и средней значимости), вероятным — при сумме баллов 3.

О наличии миокардита, согласно данным И.М.Воронцова (1982), свидетельствуют следующие признаки:

1) связь клиники поражения миокарда с инфекцией (на фоне последней при отсутствии явлений инфекционного токсикоза или в течение 4—6 недель после нее);

2) вариабельность сочетаний клинических и особенно электрокардиографических симптомов поражения сердца в динамике заболевания;

3) присоединение поражения других оболочек сердца;

4) одновременное развитие воспалительных изменений других органов и систем (васкулит, нефрит, полисерозит и др.);

5) наличие параклинических признаков воспаления (увеличение СОЭ, диспротеинемия, повышение уровня альфа-2-глобулинов, ДФА, С-реактивного протеина и др.);

6) явное положительное влияние на клиническую картину (ЭКГ-изменения и сократительную функцию миокарда) лечения противовоспалительными средствами в сроки от 2 до 6 недель.

В диагностике поражения дистрофического генеза пользуются следующими критериями:

1) развитие картины поражения миокарда: а) непосредственная связь с острыми расстройствами жизненно важных функций — дыхания, питания, электролитного обеспечения или б) определенная связь с

заболеваниями или состояниями, вызывающими метаболические нарушения в миокарде, его функциональную перегрузку;

2) наличие положительной динамики: а) при лечении основного заболевания, восстановлении функции пораженных органов, коррекции обмена веществ, б) при уменьшении физической нагрузки, в) при проведении кардиотрофической терапии и функциональных проб с кардиотрофическими средствами.

Диагноз миокардиосклероза устанавливают в результате динамического наблюдения за ребенком (не менее года), и он должен основываться на следующих признаках:

1) стойком клиническом и инструментально-графическом симптомокомплексе поражения миокарда;

2) отсутствии значимых изменений под влиянием нагрузочных или лекарственных проб.

Последний этап диагностики, связанный с расшифровкой этиологии и механизмов возникновения поражения внутри групп миокардитов, миокардиодистрофий и других заболеваний, возможен обычно в специализированных учреждениях.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Миокардит приходится дифференцировать со многими заболеваниями сердца. Диагностика и дифференциальная диагностика наиболее сложны в тех случаях, когда миокардит протекает в легкой форме со скудной симптоматикой. Однако в большинстве случаев на основании учета всех признаков заболевания правильная и своевременная диагностика вполне возможна. Следует еще раз подчеркнуть, что для миокардита наряду с признаками поражения миокарда характерны симптомы воспаления.

У детей раннего возраста значительные трудности вызывает дифференциальная диагностика кардитов с врожденными пороками сердца. Это касается неполной формы атриовентрикулярной коммуникации (АВК), аномалии Эбштейна, корригированной транспозиции магистральных сосудов. Для АВК характерны два разных по тембру и локализации систолических шума, признаки гипертрофии миокарда правого желудочка и правого предсердия, неполная блокада правой ветви пучка Гиса на ЭКГ, усиление легочного рисунка по артериальному руслу в сочетании с удовлетворительной амплитудой пульсации миокарда левого желудочка при рентгенологическом исследовании. В пользу аномалии Эбштейна свидетельствуют отсутствие связи между возникновением заболевания и перенесенной ОРВИ, преобладание в клинике признаков правожелудочковой недостаточности при отсутствии данных о легочной гипертензии, отмечается увеличение правого предсердия, на ЭКГ отсутствуют признаки гипертрофии миокарда левого желудочка и его гипоксии. Корригированную экспозицию на ЭКГ подтверждает отклонение электрической оси влево, отсутствие зубцов Q в левых грудных отведениях при наличии их в правых.

Если у детей раннего возраста имеет место клиника фиброэластоза эндомиокарда, то следует заподозрить аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной (синдром Бланда—Уайта—Гарленда) по

систолюдиастолическому шуму во втором межреберье слева, изолированному или в сочетании с недостаточностью митрального клапана, приступам внезапного беспокойства, глубоким зубцам Q в отведениях I, aVL, V5, V6. У детей старшего возраста с таким пороком коронарных сосудов отмечается кардиомегалия, признаки легочной гипертензии, шум недостаточности митрального клапана, на ЭКГ сохраняются глубокие зубцы Q с максимальной амплитудой в отведении aVL.

Дифференциально-диагностические признаки ЭКГ при врожденном фиброэластозе и постмиокардитическом эластофиброзе представлены в таблице 40.

У детей старшего возраста при недостаточности митрального клапана необходимо проводить дифференциальную диагностику с ревматизмом.

Таблица 40

Дифференциально-диагностические признаки ЭКГ при врожденном фиброэластозе и постмиокардитическом эластофиброзе

Признаки	Фиброэластоз	Эластофиброз
Электрическая ось сердца	Нормальная	Нормальная или отклонена влево
Нарушение ритма и проводимости	Крайне редко	Часто
Общее увеличение вольтажа комплекса QRS	Значительно	Умеренно
Гипертрофия миокарда левого желудочка	Всегда	Всегда
Гипертрофия миокарда правого желудочка	Редко	Часто
Увеличение зубца Q	Редко	Умеренное в II, III, aVF, Vs отведениях
Отрицательный зубец T в отведениях I, II, III, V5, V6	Часто	Бывает, но не часто
Сглаженный зубец T в отведениях I, III, V5, V6	Редко	Часто
Положительный зубец T в отведениях V1—3	Часто	Редко
Смещение вниз сегмента ST в V5, V6	Часто, значительно	Может быть, но чаще T смещен вверх
Динамика ЭКГ	Отсутствует, отрицательная, реже — положительная	Часто положительная или отсутствует

Аритмии, обусловленные вегетативной дисфункцией, часто становятся причиной гипердиагностики кардита. Об экстракардиальном генезе экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, возвратной суправентрикулярной тахикардии свидетельствуют анамнез (ребенок от патологических беременностей и родов), очаги хронической инфекции и усиление аритмии при ее обострении, гипертензионно-гидроцефальный синдром, симптомы вегетососудистой дистонии; периодически экстрасистолы исчезают, в положении стоя и при физической нагрузке количество их уменьшается, другие изменения сердца отсутствуют. Функциональные кардиопатии в виде изменений ST-T на ЭКГ, атриовентрикулярных блокад I степени можно отличить от кардита с помощью лекарственных проб (калиево-обзидановая и атропиновая).

От неревматических кардитов трудно отличить первичную легочную гипертензию, туберкулезный экссудативный и констриктивный перикардиты, болезни накопления, опухоль сердца. Из экстракардиальных заболеваний, имитирующих кардиомегалию, следует помнить в первую очередь о различных образованиях в средостении (тимоме, гематобластоме, лимфосаркоме, лимфангиоме, ангиоматозная гамартома и др.).

ЛЕЧЕНИЕ. Лечение неревматических кардитов состоит из двух этапов: стационарного (острый период или обострение) и поликлинического или санаторного (период поддерживающей терапии). При лечении детей, больных кардитом, необходимо проводить этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию, направленную на восстановление нарушенных функций и нормализацию гемодинамики.

В остром периоде неревматического кардита рекомендуется ограничить двигательную активность ребенка в течение 1–2 недель (иногда при тяжелом течении это ограничение удлиняют). Однако не следует надолго назначать постельный режим, поскольку детренированность отрицательно влияет на сердечно-сосудистую систему и на течение неревматического кардита.

Питание больных в остром периоде при отсутствии признаков недостаточности кровообращения должно быть полноценным, с достаточным содержанием витаминов, белков, жиров и углеводов. При наличии признаков недостаточности кровообращения содержание поваренной соли ограничивают до 3–5 г/сут, а количество жидкости — до 1–1,5 л, или определяют питьевой режим исходя из количества выделенной мочи: ребенок получает жидкости на 200–300 мл меньше, чем диурез. По мере ликвидации недостаточности кровообращения количество жидкости и поваренной соли увеличивают до возрастной нормы.

В диету обязательно вводят продукты с повышенным количеством солей калия (изюм, курага, инжир, орехи, чернослив, печеный картофель), особенно при назначении диуретиков и глюкокортикоидов. В остром периоде неревматического кардита из рациона полностью исключают пищевые продукты, оказывающие возбуждающее действие на сердечно-сосудистую систему: кофе, крепкий чай, пряности, хрен, чеснок и др.

Этиотропная терапия наиболее эффективна при инфекционных кардитах. При бактериальной инфекции назначают антибиотики и прово-

дят санацию инфекционных очагов. Продолжительность антибактериальной терапии составляет 2—3 недели. Лечение при вирусной инфекции до настоящего времени нельзя признать успешным. Эффективность существующих противовирусных препаратов, в частности интерферона, невысока, и назначать его следует только на ранней стадии кардита, когда вирусы находятся в миокарде.

Более активна патогенетическая терапия, направленная на торможение воспалительного процесса и устранение иммунных нарушений. Широко используются нестероидные противовоспалительные препараты: салицилаты, производные пиразолона (реопирин), индолуксусной кислоты (индометацин, метиндол), фенилпропионовой кислоты (бруфен, напроксин), фенилуксусной кислоты (вольтарен). Эти препараты оказывают противовоспалительное действие посредством нескольких механизмов. Они уменьшают энергетическое обеспечение воспаления, тормозя образование АТФ в воспалительных очагах, уменьшают образование простагландинов, гистамина и других медиаторов воспаления, улучшают микроциркуляцию за счет торможения агрегации тромбоцитов.

Назначаются нестероидные противовоспалительные препараты по обычным схемам: ацетилсалициловую кислоту в дозе 0,15—0,2 г на 1 год жизни в сутки или по 50 мг на 1 кг массы тела, индометацин по 1—2 мг на 1 кг массы тела в сутки, ибупрофен (бруфен) по 10 мг на 1 кг массы тела в сутки, вольтарен по 2—3 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 3—6 недель.

Глюкокортикоиды показаны при диффузном кардите и наличии сердечной недостаточности, кардите с преимущественным поражением проводящей системы сердца. Кортикостероиды также обязательны при лечении кардитов, возникающих при аллергиях и системных заболеваниях. Преднизолон применяют внутрь из расчета 1—1,5 мг на 1 кг (в пределах 30—45—60 мг) в течение 4 недель с последующим постепенным снижением по 1/3—1/4 таблетки (1 таблетка — 5 мг) в 3—4 дня у детей первых трех лет жизни и по 1/2 таблетки у детей старшего возраста. При недостаточном эффекте поддерживающую дозу преднизолона (0,5 мг на 1 кг в сутки) применяют несколько недель. Если, несмотря на лечение, процесс становится подострым или хроническим, то рекомендуется назначать препараты аминохинолинового ряда (делагил, плаквенил). Указанные препараты оказывают противовоспалительное (стабилизируют лизосомальные мембраны и угнетают нуклеиновый обмен) и противосклеротическое действие. Вначале их применяют в дозе 10 мг на 1 кг массы тела, затем — 5 мг на 1 кг 1 раз в день после ужина в течение 6—8 месяцев.

Поскольку в патогенезе неревматического кардита определенную роль играют кинины, то предупреждение повреждающего действия кининов, образующихся при активации комплексами антиген—антитело, достигается назначением антикининовых препаратов: пармидина (ангинин, продектин), контрикала и др. Пармидин применяют по 0,25—0,75 г/сут в течение 3—4 недель.

При наличии изменений в микроциркуляторном русле (замедление скорости кровотока с образованием стазов и микротромбов) применяют антикоагулянты: гепарин (120—150 ЕД на 1 кг массы тела), курантил или дипиридамола (5 мг на 1 кг массы тела в сутки).

Для улучшения нарушенного метаболизма в клетках миокарда назначают кардиотропную терапию. Поляризирующую смесь (10%-й раствор глюкозы по 10—15 мг на 1 кг, 1 ЕД инсулина на 3 г вводимого сахара, панангин по 1 мл на год жизни, 2—5 мл 0,25%-го раствора новокаина).

Кроме того, для улучшения коронарного кровотока, повышения биоэнергетической активности миокарда, стимуляции окислительно-восстановительных процессов на клеточном уровне применяют рибоксин (предшественник АТФ), который проникает в клетки и практически не обладает побочным действием. Препарат назначают по 1—2 таблетке (1 таблетка — 0,2 г) 3 раза в день (до еды) в течение 1 месяца, затем — по 1/2—1 таблетке 2 раза в день еще 1 месяц.

С этой же целью применяют фосфаден (препарат АМФ), который регулирует окислительно-восстановительные процессы, оказывает сосудорасширяющее действие, обладает антиагрегационными свойствами и улучшает трофику тканей. В начале заболевания препарат целесообразно вводить внутримышечно по 0,25—1 мл 2%-го раствора 2 раза в сутки (в течение 2 нед), затем назначают внутрь по 1/2—1 таблетке (1 таблетка — 0,05 г) 2—4 раза в сутки (в течение 2 нед) в зависимости от возраста и тяжести заболевания.

Ранее с этой же целью широко применяли АТФ. Однако в настоящее время установлено, что для проникновения АТФ через клеточные мембраны требуется большое количество энергии. Это ставит под сомнение роль АТФ как источника энергии для обеспечения сократительной способности миокарда и улучшения в нем метаболических процессов.

Установлено, что миокард получает большую часть необходимой энергии через бета-окислирование жирных кислот. Поэтому при ревматическом кардите целесообразно применять карнитина хлорид (карникор, долотин и др.), который является кофактором в системе, переносимой жирные кислоты через внутреннюю митохондриальную мембрану. Препарат назначают в виде 20%-го раствора внутрь: детям до 1 года — по 0,03—0,075 г (4—10 капель) 3 раза в сутки, от 1 года до 6 лет — по 0,1 г (14 капель), от 6 до 12 лет — по 0,2—0,3 г (28—42 капли) 2—3 раза в сутки. Продолжительность лечения — 4—8 недель (при выраженной тяжести заболевания и наличии сердечной недостаточности).

Некоторые исследователи рекомендуют для стимуляции обмена в миокарде использовать анаболические стероиды. Указанные препараты целесообразно назначать детям с астенией. Анаболические стероиды (неробол, ретаболил) следует вводить не ранее чем через 1,5—2 месяца от начала болезни во избежание обострения. Доза неробола составляет 2—5 мг 2—3 раза в день в течение 3 недель, ретаболила 3—4 инъекции по 0,3—0,5 мл внутримышечно 1 раз в 3 недели. Повторные курсы через 4—6 месяцев.

Терапия, направленная на восстановление нарушенных функций миокарда, имеет сугубо симптоматический характер и зависит от конкретного проявления заболевания. Используются сердечные гликозиды, мочегонные и антиаритмические препараты.

Основная задача терапии при всех формах кардитов — устранение явлений сердечной недостаточности. Для улучшения сократительной функции миокарда применяют сердечные гликозиды, отдавая предпоч-

тение дигоксину. Только в случае развития отека или предотека легкого следует использовать строфантин К или коргликон.

Дозу насыщения дигоксина (0,03—0,05 мг на 1 кг массы тела) вводят равномерно в течение 3 дней через каждые 8 ч под контролем ЭКГ. При отсутствии эффекта от насыщения можно вводить препарат 3 раза в день 1—2 дня. Такое медленное введение дигоксина помогает избежать «непереносимости» (интоксикации), которая возникает у больных кардитами при форсированном введении препарата и больших его дозах. При легкой и средней тяжести течения неревматического кардита дигоксин назначают внутрь, а при тяжелом состоянии — внутримышечно. Внутривенное введение гликозидов показано при острейшем процессе с отеком легкого.

После введения дозы насыщения дигоксина применяют поддерживающую дозу, выбор которой имеет свои особенности. Если больной удовлетворительно переносит насыщение дигоксином с явным эффектом (нормализация ЧСС, уменьшение одышки и сокращение размеров печени), то поддерживающая доза составляет 1/5 дозы насыщения. При тенденции к брадикардии дозу надо уменьшить до 1/6—1/8, а при постоянной тахикардии — увеличить до 1/4. Поддерживающую дозу дигоксина применяют внутрь в два приема через 10—12 ч, при недостаточной эффективности ее вводят внутримышечно, а в дальнейшем — внутрь.

Введение гликозидов должно быть осторожным, особенно при анурии и олигурии. В таких случаях лечение начинают с мочегонных средств (лазикс, фуросемид внутривенно) и после восстановления диуреза включают сердечные гликозиды. Подобранную эффективную дозу дигоксина применяют длительно. Показанием к отмене препарата служит нормализация данных клинического и инструментального исследований.

Большое значение в лечении больных с острыми кардитами и сердечной недостаточностью имеют мочегонные препараты. В зависимости от стадии сердечной недостаточности можно рекомендовать следующий план назначения диуретиков при кардитах: левожелудочковая недостаточность I-ПА стадии — верошпирон; левожелудочковая ПА стадия + правожелудочковая ПА-Б — фуросемид внутрь и верошпирон; тотальная ПБ-Ш — фуросемид или лазикс парентерально в сочетании с верошпироном, при неэффективности вводят бринальдикс или урегит. Дозы фуросемида — 2—4 мг на 1 кг, верошпирона — 1—4 мг на 1 кг, бринальдикса и урегита — 1—2 мг на 1 кг массы тела. С целью увеличения диуреза при рефрактерной сердечной недостаточности возможно назначение эуфиллина (по 0,1—0,2 мл на 1 кг массы тела, но не более 3 мл 2,4%-го раствора). В стационаре мочегонные препараты назначают ежедневно в течение 1—1,5 месяца. Если левожелудочковая, а тем более тотальная сердечная недостаточность сохраняется в пределах ПА-Б стадии, то их продолжают применять и в домашних условиях с возможным переходом в последующем на прием 2—3 раза в неделю.

Как указывалось выше, у больных неревматическим кардитом наблюдаются разнообразные нарушения ритма сердца, которые обусловлены расстройством функций автоматизма, возбудимости и проводимости. Поэтому в комплексную терапию вводят антиаритмические препараты, чаще всего панангин (аспаркам) и др.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Инфекционный эндокардит — воспалительное заболевание эндотелиальной выстилки сердца инфекционной этиологии с локализацией патологического процесса в эндокарде, клапанах сердца и эндотелии крупных прилежащих сосудов. Характерными патологическими изменениями являются вегетации, которые обычно образуются на клапанах сердца.

В течение длительного времени это заболевание называли бактериальным эндокардитом. Но в настоящее время большинство исследователей считают целесообразным использовать именно термин «инфекционный эндокардит». Обусловлено это тем, что возбудителями заболевания могут быть не только бактериальные агенты, но и различные другие микроорганизмы: вирусы, риккетсии, грибы и др.

Клиническая картина инфекционного эндокардита впервые была детально описана Шоттмюллером в 1910 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом данной патологии. За последние годы частота случаев заболевания инфекционным эндокардитом увеличилась в 2 раза по сравнению с периодом 50—60-х годов. Несмотря на широкий арсенал антибактериальных средств, которыми располагают клиницисты, прогноз остается весьма серьезным. В значительной мере это обусловлено несвоевременной диагностикой, изменившейся клинической картиной, появлением новых видов болезни (состояние после операций на сердце), наркоманией, новыми возбудителями.

Мальчики болеют инфекционным эндокардитом в 2—3 раза чаще, чем девочки. Описаны случаи врожденных эндокардитов как следствие внутриутробного инфицирования.

Чрезвычайно актуальной является проблема диагностики инфекционного эндокардита. Исследования на большом клиническом материале свидетельствуют о том, что при первом обращении к врачу ошибочный диагноз ставится в 60—70% случаев; сроки установления диагноза от появления первых симптомов у значительной части больных составляют 1,5—2,5 месяца. Понятно, что в таких случаях лечение начинается несвоеременно, как правило, при уже сформированных изменениях в клапанном аппарате сердца, развитии полиорганных осложнений.

ЭТИОЛОГИЯ. Многие виды микроорганизмов способны вызвать инфекционный эндокардит, но преобладающий вид возбудителя — грамположительные кокки. Стрептококки или стафилококки являются причиной более чем 80% случаев инфекционного эндокардита, поражающих нативные клапаны. Среди стрептококков альфа-гемолитические (зеленящие) стрептококки из полости рта вызывают большинство случаев заболевания (30—45%), тогда как другие типы стрептококков в 10—15% случаев являются причиной инфекционного эндокардита. Обращает внимание, что в последние годы соотношение инфекционных агентов, вызывающих инфекционный эндокардит, претерпело существенные изменения. Если ранее более чем в 70% случаев определялся зеленящий

стрептококк, который поражал измененные клапаны и давал классическую клиническую картину заболевания с высокой лихорадкой, преимущественно кардиальными кожными проявлениями, то в настоящее время чаще выделяются стафилококк, энтерококк, составляющие около 40% и более наблюдений. Высоковирулентные возбудители нередко повреждают не только измененные, ни и интактные клапаны. Увеличение стафилококкового инфекционного эндокардита (до 25—30% случаев) является следствием повсеместного возрастания стафилококковой инфекции; распространения инструментальных, инвазивных методов исследования; увеличения числа больных после операций на сердце; роста наркомании. Энтерококки чаще выделяют у больных после операций или инструментальных исследований урогенитальной сферы. Возбудителями могут явиться грамотрицательная флора (кишечная, синегнойная палочка, протей); микоплазма; хламидии, риккетсии, бактериальные коалиции, вирусы, грибы (кандиды, аспергиллы), и др. В последние годы 5—10% инфекционного эндокардита связывают с бактериями из группы НАСЕК (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp., *Kingella kingae*). Этиологическая верификация в этих случаях представляет определенные трудности в связи с медленным ростом грамотрицательных палочек. При этом в 10—20% случаев возбудитель из крови не высеивается и этиология инфекционного эндокардита у детей остается неизвестной.

Для установления причины инфекционного эндокардита очень важным является обнаружение первичного очага, источника инфекции. При множестве клинических вариантов все же наиболее часто определяются следующие первичные очаги: гнойные отиты, гаймориты, синуситы; болезни урогенитальной сферы (циститы, уретриты, сальпингоофориты); операции в полости рта по поводу периодонтита, тоизиллэктомия, экстракция кариозных зубов. Исследования показали, что эта последняя операция у 70% пациентов сопровождается бактериемией в пределах нескольких часов. При соответствующих условиях это может привести к формированию вторичного очага в эндокарде. Описано развитие инфекционного эндокардита после операций и инструментального обследования мочевой системы (цистоскопия, длительная катетеризация); при малых кожных инфекциях, фурункулах; длительной катетеризации вены и других. Описано развитие инфекционного эндокардита после пункционной биопсии печени и других вмешательств. Однако у части больных даже при тщательных выяснении анамнеза и обследовании определить входные ворота инфекции не удастся. В целом же для развития инфекционного эндокардита несомненно необходимо неблагоприятное стечение обстоятельств: предшествующее поражение сердца или сосудов (при вторичном инфекционном эндокардите), наличие источника инфекции, откуда бы произошел «занос» в эндокард, изменение реактивности организма, нарушение иммунитета (фоновое хроническое заболевание, неблагоприятная экология и др.).

ПАТОГЕНЕЗ. Патогенез инфекционного эндокардита представляется довольно сложным и дает представление о возможном многообразии клинических проявлений этого заболевания. В наиболее общем виде в патогенезе инфекционного эндокардита ведущее значение принадле-

жит взаимодействию микроорганизма с иммунной системой макроорганизма. При этом большое значение также имеет состояние эндокарда и клапанного аппарата сердца. Поэтому по происхождению различают первичный инфекционный эндокардит, который возникает на интактных клапанах и сейчас встречается значительно чаще (до 40%), чем раньше (до 25%), и вторичный инфекционный эндокардит, когда инфекционный процесс развивается на уже измененном эндокарде или эндотелии крупных сосудов, который определяется у подавляющего большинства больных.

Следовательно, решающим условием для возникновения инфекционного эндокардита является повреждение эндокарда и развитие заболевания проходит через стадию небактериального тромботического эндокардита (НБТЭ), который может развиваться на клапанах сердца при большом количестве патологических состояний. Маленькие агрегаты из тромбоцитов иногда можно обнаружить на интактных клапанах, но чаще они образуются на поверхности поврежденных клапанов при врожденных пороках сердца (дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, тетрада Фалло и др.), пролапсе митрального клапана, синдроме Марфана и ревматическом процессе. Общим фактором, ведущим к отложению тромбоцитов, является повреждение эндотелия. В результате этого открывается доступ к субэндотелиальной соединительной ткани, содержащей коллагеновые волокна, что, в свою очередь, приводит к локальной агрегации тромбоцитов. Эти микроскопические тромбоцитарные тромбы могут отрываться и уноситься током крови, возможны также их стабилизация под действием фибрина и формирование НБТЭ. Вегетации при НБТЭ представляют собой хрупкие массы, обычно расположенные по краю смыкания клапанов. Они могут быть различной величины, часто достигают больших размеров и вызывают инфаркты при эмболизации. В месте их прикрепления воспалительная реакция минимальна. В гистологическом плане вегетации при НБТЭ состоят из дегенерированных тромбоцитов, окутанных волокнами фибрина.

Следующим основным моментом в развитии инфекционного эндокардита является прикрепление микроорганизмов, циркулирующих в кровотоке, к поверхности эндокарда, особенно к вегетациям. Оседанию микроорганизмов на эндокарде клапанов, эндотелии магистральных сосудов способствует турбулентное движение крови, особенно на поверхности, обращенной в сторону низкого давления. Это наблюдается, например, при дефекте межжелудочковой перегородки, стенозе или недостаточности полулунных клапанов, недостаточности атриовентрикулярных клапанов. Сразу же после попадания на эндокард бактерии начинают быстро размножаться. Вегетации обеспечивают идеальную окружающую среду для роста микробных колоний. Присутствие бактерий еще больше стимулирует процесс тромбообразования; слои фибрина откладываются вокруг растущих бактерий, вызывая увеличение размеров вегетации. При гистологическом исследовании колонии микроорганизмов расположены в виде вкраплений на фоне фибрино-тромбоцитарного матрикса. Хотя воспалительная реакция на месте прикрепления может быть значительной, даже прогрессирующей до фор-

мирования истинных абсцессов, сами по себе вегетации, как правило, содержат сравнительно мало лейкоцитов. И даже эти единичные лейкоциты отгорожены от бактериальных клеток слоями фибрина, формирующими защитные барьеры вокруг колоний.

Формирование абсцессов является одним из наиболее серьезных осложнений инфекционного процесса на клапанах. Абсцессы часто развиваются путем непосредственного распространения инфекции с клапанов на фиброзный скелет сердца, поддерживающий клапаны. Оттуда абсцессы могут распространяться дальше, захватывая соседние участки миокарда. Если абсцессы клапанного кольца располагаются близко к проводящей системе, то они могут вызывать нарушения ритма и проводимости.

В течение болезни могут появиться эмболические осложнения, обусловленные отрывом фрагментов инфицированных вегетаций. Учитывая локализацию процесса, наиболее часто происходит эмболия в артериальные сосуды: в артерии селезенки с картиной инфаркта селезенки, мезентериальные артерии с некрозом кишечника и развитием острого живота, в артерии сетчатки с ее тромбозом и слепотой, в артерии почки с повторной картиной инфаркта почек. У больных с инфекционным эндокардитом возможна и гематогенная диссеминация микроорганизмов с формированием еще одного или нескольких метастатических инфекционных очагов.

Большое разнообразие клинических проявлений при инфекционном эндокардите обусловлено также последствиями аутоенсибилизации на фоне бактериемии и измененного иммунитета. Фиксированные на клапанах сердца микроорганизмы вызывают выработку антител, образование циркулирующих иммунных комплексов. Развиваются процессы гиперергического повреждения — вторичная иммунокомплексная болезнь с васкулитами и висцеритами. В зависимости от преимущественной локализации повреждения в клинике доминирует симптоматика гепатита, миокардита, геморрагического васкулита, иммунокомплексного гломерулонефрита. Разнообразное поражение сердца при инфекционном эндокардите (порок, миокардит с нарушениями ритма, перикардит, очаговые изменения) обуславливают закономерное развитие и нарастание сердечной недостаточности.

КЛАССИФИКАЦИЯ. По клиническому течению выделяют острый и подострый инфекционный эндокардит. Диагноз острого инфекционного эндокардита ставят, когда заболевание длится до 6 недель от первых симптомов. Как правило, в этих случаях заболевание вызывается вирулентными микроорганизмами и протекает в течение нескольких дней или недель и при этом удается определить источник инфекции, своевременно диагностировать и начать адекватную терапию. Подострый инфекционный эндокардит диагностируют в тех случаях, когда заболевание продолжается более 6—8 недель и вызывается микроорганизмами низкой вирулентности. Это наиболее частая клиническая ситуация, с которой встречаются педиатры.

В 1978 г. А.А. Демин и соавт. предложили классификацию инфекционного (бактериального) эндокардита, в которой выделяется этиология

инфекционного процесса, клинико-морфологические формы — первичный и вторичный бактериальный эндокардит; стадии течения и степень активности процесса.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Среди жалоб, которые должны насторожить врача при возможном инфекционном эндокардите, это прежде всего лихорадка, именно она заставляет родителей ребенка обратиться к врачу. Лихорадка, чаще высокая, может носить волнообразный или постоянный характер. Важно, что с самого начала она сопровождается ознобами, либо познабливанием и потливостью. Следует помнить о том, что у части больных в течение суток может быть нормальная или субфебрильная температура, и только в определенное время отмечаются характерные подъемы («свечи Яновского»). Именно поэтому при подозрении на инфекционный эндокардит необходима повторная, через каждые 3 часа термометрия.

Как правило, больных беспокоит слабость, головные боли, иногда миалгии и артралгии, снижение аппетита и массы тела. Отмечаются симптомы интоксикации. При осмотре кожа и слизистые оболочки у больных инфекционным эндокардитом бледные с сероватым оттенком и небольшой желтушностью (цвет «кофе с молоком»). Увидев однажды такую типичную окраску кожных покровов, врач всегда узнает ее в последующие годы работы.

У 35—40% больных имеются геморрагии в виде петехиальных высыпаний. Примерно в таком же количестве случаев оказываются положительными симптомы жгута и шипка. Несколько реже удается увидеть пятна Лукина—Либмана на переходной складке конъюнктивы нижнего века, а также узелки Ослера при пальпации концевых фаланг пальцев, красноватые пятна на ладонях и стопах. Эти симптомы определяются у 20—30% больных. На определенном этапе болезни выявляются неспецифические симптомы на фоне хронической интоксикации и гипоксии — «барабанных палочек» и «часовых стекол».

При первичном инфекционном эндокардите собственно сердечные проявления длительно отсутствуют. Очень важным является частое динамическое обследование сердца, поскольку постепенно выявляется картина формирующейся недостаточности аортального (чаще) или митрального клапана. Временно могут появляться симптомы стенозирования за счет того, что полипозные вегетации и тромбы суживают соответствующее отверстие. Систолический шум в точке Боткина может быть связан с формированием вегетации на аортальных клапанах. При появлении диастолического шума на аорте, по левому краю грудины, снижении диастолического давления, т.е. симптомов аортальной недостаточности, диагноз инфекционного эндокардита у больного с лихорадкой становится определенным.

При наличии имеющегося ранее порока обнаруживается изменение аускультативной картины; появляются новые симптомы и шумы, обусловленные формированием нового порока.

Аускультативные данные при текущем эндокардите весьма динамичны: шумы в течение одного или нескольких дней меняют громкость, тембр и продолжительность. У некоторых больных при аускультации

появляются совершенно особенные звуки, имеющие музыкальный тембр и напоминающие писк, свист, описан «крик чайки», обусловленный отрывом хорды при разросшихся вегетациях. Из других проявлений поражения сердечно-сосудистой системы можно отметить диагностируемые абсцессы в над- и подклапанном пространстве с прорывом в средостение, перикардитом, пиоперикардом. Примерно у 10% больных встречается миокардит с нарушениями ритма, проводимости, а также умеренным смещением границ сердца, ослаблением тонов, тахикардией, снижением артериального давления.

Для части больных характерно нарастание сердечной недостаточности (по левожелудочковому типу), трудно контролируемой обычной медикаментозной терапией.

При обследовании очень важно обратить внимание на состояние селезенки и печени. Хотя спленомегалия в последние годы становится не столь надежным симптомом, как это было ранее (повторные эмболии и тромбозы селезеночных сосудов встречаются реже), динамическое исследование в левом подреберье, а главное повторное ультразвуковое исследование селезенки, позволяющие определить даже небольшое увеличение ее размеров при мезенхимальном сплените. У части больных при длительном течении инфекционного эндокардита и несвоевременно начатой терапии определяется выраженный гепатолиенальный синдром с явлениями гиперспленизма. Примерно у 30% больных определяется увеличение печени, которое у части пациентов при соответствующей клинике и лабораторных показателях может быть обусловлено септическим гепатитом.

Поражение почек нередко привносит свои симптомы в клиническую картину инфекционного эндокардита. Они могут быть обусловлены инфарктом почек, очаговым гломерулонефритом. Яркие клинико-лабораторные проявления диффузного иммунокомплексного гломерулонефрита сейчас встречаются редко, чаще у больных отмечаются умеренные изменения в анализах мочи в виде небольшой протеинурии, эритроцитурии или гематурии (при инфаркте почки).

У больных инфекционным эндокардитом часто наблюдаются васкулиты с преимущественным поражением мелких сосудов. Именно поэтому могут встречаться поражения легких с тромбоэмболией в системе легочной артерии. Это обусловлено прежде всего появлением все увеличивающегося числа больных не с левосердечной, а правосердечной локализацией процесса, когда инфицирование происходит в пределах венозной системы (при частых внутривенных вмешательствах, у наркоманов, при артериовенозных шунтах). При такой правосердечной локализации понятно развитие пороков с поражением трикуспидального клапана и клапанов легочной артерии, а также эмболии в систему легочной артерии с развитием инфарктов легких, тромбозов и васкулитов.

Иногда у больных инфекционным эндокардитом встречается поражение центральной нервной системы. Развиваются инсульты, менингиты, менингоэнцефалиты с парезами, параличами, тромбоз сосудов сетчатки с развитием слепоты.

Таким образом, клиническая картина инфекционного эндокардита чрезвычайно многообразна. Нередко превалирующий в клинике синд-

ром принимают за болезнь. Поэтому в течение длительного времени ставятся неправильные диагнозы: агрессивный гепатит, диффузный гломерулонефрит, геморрагический диатез, ревматизм (активная фаза), лихорадка неясного генеза и др.

Именно лихорадка неуточненной этиологии в сочетании пусть с неярко выраженной кардиальной и полиорганной симптоматикой заставляет провести исследования для диагностики инфекционного эндокардита. Прежде всего это термометрия каждые 3 часа (особенно при субфебрилитете для выявления кратковременных подъемов температуры).

Большую диагностическую ценность имеет многократное исследование посева крови на стерильную среду. Вероятность высеваания возбудителя увеличивается при взятии крови на высоте лихорадки. По данным зарубежных авторов, возбудитель выявляется в 95% случаев инфекционного эндокардита. По результатам отечественных исследований, положительная гемокультура определяется лишь у 45—60% больных. Это связано с несовершенством микробиологических методов, взятием проб при уже начатой антибактериальной терапии, увеличением числа возбудителей, для определения которых требуются нестандартные условия и др. Отрицательные ответы при соответствующей клинике не исключают инфекционного эндокардита.

Динамическое исследование периферической крови не дает специфических изменений, но имеет определенное диагностическое значение. Тенденция к анемии различной степени выраженности характерна для большинства больных. Для развития анемии существует много предпосылок: длительная гематурия, поражение почек с нарушением продукции эритропоэтина, токсическое влияние инфекции на костномозговое кроветворение, гиперспленизм с соответствующими изменениями показателей крови. Лейкоциты могут изменяться в широких пределах — от лейкоцитоза со сдвигом влево до молодых форм, токсической зернистостью нейтрофилов до лейкопении. Сохраняет свою значимость заметное ускорение СОЭ — 30—50 и более мм/ч. Может быть умеренная тромбоцитопения.

Биохимические показатели крови также могут быть изменены в широких пределах в зависимости от той или иной органной патологии и степени ее выраженности. Следует обращать внимание на изменение белкового спектра крови с ранним увеличением альфа-1- и альфа-2-глобулинов и более поздним нарастанием гамма-глобулинов. У части больных на фоне диспротеинемии определяются положительная тимоловая проба; при поражении печени, миокарда могут быть увеличены трансаминазы; у части больных определяется увеличение билирубина, обусловленное либо гемолизом, либо присоединением гепатита.

Антигенная стимуляция микроорганизмами из вегетации может привести к появлению положительной реакции на ревматоидный фактор примерно у 30% больных с инфекционным эндокардитом, циркулирующих иммунных комплексов и ложноположительных реакций на сифилис.

Считается, что в диагностике может помочь проба Битторфа—Тушинского — определение гистиоцитов в мазке крови из мочки уха. Увеличение гистиоцитов (клетки раздраженного эндотелия) — более 10 в поле зрения — свидетельствует о наличии васкулита.

Важное значение имеет определение показателей иммунного статуса, прежде всего увеличение уровня ЦИК, реакции и бласттрансформации лейкоцитов с бактериальными антигенами, увеличение иммуноглобулина М; снижение общей гемолитической активности комплемента; нарастание уровня противотканевых антител. Определенное диагностическое значение имеет сохранение нормальных титров антигиалуронидазы и антистрептолизина-0 (при нестрептококковой природе инфекционного эндокардита).

Наиболее ценным из инструментальных исследований является эхо*кардиография в динамике. Прямой признак инфекционного эндокардита — обнаружение вегетации на клапанах сердца. Возможно также выявление разрыва створки клапана, разрыва хорд, абсцесса клапанного кольца и миокардиального абсцесса. При двумерной эхокардиографии в сочетании с доплеровским исследованием кровотока наиболее эффективна диагностика эндокардита, особенно при использовании пищеводного датчика. Метод двумерной эхокардиографии обладает 80—90%-й чувствительностью в отношении обнаружения вегетации большего размера, но оказывается не в состоянии выявить очень мелкие вегетации. Здесь также нужно сказать о том, что в 20—25% случаев ЭхоКГ помогает диагностике инфекционного эндокардита в относительно поздние сроки (через 6—8 недель), либо вегетации вовсе не определяются. Более трудной бывает эхокардиографическая диагностика инфекционного эндокардита при поражении трехстворчатого клапана, клапана легочной артерии или клапанного протеза. Выполнение контрольных эхокардиографии может оказать помощь в оценке функций сердца. Сохранение или исчезновение вегетации на фоне лечения (если об этом судить по данным эхокардиографии) не является надежным критерием успеха или неудачи антибиотикотерапии. Более информативной считают чреспищеводную ЭхоКГ, которая позволяет улучшить диагностику инфекционного эндокардита, увидеть вегетации малых размеров, абсцессы миокарда, деструкции протезированных клапанов, регургитации и др. Метод, несомненно, является очень ценным и при повторных исследованиях позволяет установить диагноз у 80% и более больных.

Рентгенограмма грудной клетки может соответствовать норме или указывать на наличие застойной сердечной недостаточности или других проявлений клапанного порока сердца. Появление множественных мелких очаговых затемнений может быть результатом септических эмболии в легкие с вегетации на трехстворчатом клапане. При электрокардиографическом исследовании возможно выявление признаков гипертрофии миокарда как следствия эмболии. АВ-блокада указывает на возможность существования абсцесса клапанного кольца вблизи проводящей системы.

Компьютерная томография помогает выявить церебрит, эмболические инфаркты или кровоизлияния в головной мозг, а также инфаркты или абсцедирования в селезенке или других органах.

В качестве диагностических критериев инфекционного эндокардита используют следующие.

1. Достоверный инфекционный эндокардит:

- а) морфологические критерии — возбудитель выявлен методом посева или при гистологическом исследовании вегетации, или фрагментов

вегетации, формирующих эмболы, или в зоне внутрисердечного абсцесса, или морфологические изменения — наличие вегетации или внутрисердечных абсцессов, подтвержденное при гистологическом исследовании, демонстрирующем картину активного эндокардита.

б) клинические критерии (с использованием специальных определений, приведенных ниже): 2 главных критерия или 1 главный и 3 вспомогательных критерия, или 5 вспомогательных критериев.

2. Возможный инфекционный эндокардит:

признаки, указывающие на инфекционный эндокардит, не позволяющие отнести его ни к достоверному, ни к отвергнутому.

3. Диагноз инфекционного эндокардита отвергнут:

а) убедительный альтернативный диагноз, объясняющий проявления, типичные для инфекционного эндокардита, или

б) исчезновение синдрома, напоминающего эндокардит, после 4 дней или менее антибиотикотерапии, или

в) отсутствие морфологических признаков ИЭ при операции или вскрытии, если антибактериальная терапия проводилась не более 4 дней.

К главным критериям относят:

1. Положительные результаты посевов крови, характерные для инфекционного эндокардита:

а) типичный возбудитель инфекционного эндокардита в двух разных посевах крови:

1) зелениющие стрептококки (включая штаммы с различными ферментативными свойствами), *S. bovis*, группа HACEK, или

2) внебольничный *S. aureus* или энтерококки при отсутствии первичного очага, или

б) устойчиво положительные результаты посевов, т.е. рост микроорганизмов, встречающихся при инфекционном эндокардите:

1) в посевах крови, взятой с промежутком более чем в 12 ч, или

2) во всех трех либо в большинстве из 4 или более отдельных посевов крови, с первым и последним, взятыми, как минимум, с интервалом в 1 ч.

2. Признаки поражения эндокарда:

а) данные за инфекционный эндокардит по результатам эхокардиографии:

1) осциллирующие внутрисердечные образования на клапанах или подклапанных структурах, или на пути струи регургитации, или на имплантированном материале, без альтернативного анатомического объяснения, или

2) абсцесс, или

3) впервые возникший частичный надрыв протеза клапана, или

б) впервые возникшая клапанная недостаточность (усиление или изменение уже имевшихся шумов не является достоверным признаком).

Вспомогательными критериями инфекционного эндокардита являются:

1. Предрасположенность: предрасполагающее заболевание (состояние) сердца или внутривенное применение препаратов, наркотиков.

2. Лихорадка: $> 38,0^{\circ}\text{C}$.

3. Сосудистые симптомы: эмболии крупных артерий, септические инфаркты легкого, микотические аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, конъюнктивальные геморрагии, пятна Джейнуэя (Janeway).

4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор.

5. Данные микробиологических исследований: положительный посев крови, не отвечающий главным критериям, приведенным выше (за исключением единичных высевок коагулазонегативных стафилококков и микроорганизмов, не вызывающих эндокардит), или серологические признаки активной инфекции потенциальным возбудителем инфекционного эндокардита.

6. Эхокардиография: изменения, характерные для инфекционного эндокардита, но не отвечающие главным критериям, приведенным выше.

Клинические проявления инфекционного эндокардита многочисленны и часто неспецифичны, поэтому дифференциальный диагноз проводится с очень широким кругом заболеваний. В частности, острое течение заболевания имеет общие клинические черты с первичной септициемией, вызываемой *Staph. aureus*, *Neisseria*, пневмококками и грам-отрицательными палочками. Затуманенность сознания может отмечаться при пневмонии, менингите, абсцессе головного мозга, малярии, остром перикардите, васкулите и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Возможность развития подострого инфекционного эндокардита следует учитывать у каждого больного с лихорадкой неясного генеза. Его проявления могут имитировать таковые ревматизма, остеомиелита, туберкулеза, менингита, инфекционного процесса в брюшной полости, сальмонеллеза, бруцеллеза, гломерулонефрита, инфаркта миокарда, тромбоза эндокарда, миксомы предсердия, болезней соединительной ткани, васкулита, скрытых злокачественных новообразований (особенно лимфом), хронической сердечной недостаточности, перикардита и даже нервно-психических заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ. В комплексе лечебных мероприятий при инфекционном эндокардите, конечно же, на первом месте стоит этиотропная антибактериальная терапия. Следует помнить об основных ее принципах. Она должна начинаться как можно раньше, необходимо применять наиболее эффективные антибактериальные препараты для конкретной флоры, использовать антибиотики с бактерицидным эффектом, в высоких дозах, предпочтительно парентерально; лечение должно быть длительным, не менее месяца, до полного клинического и бактериологического выздоровления.

Оптимальным является назначение стартового антибиотика для конкретного выделенного возбудителя (*табл. 41*). Однако, как известно, нередко терапию приходится проводить эмпирически. Учитывая, что наиболее часто встречающимися возбудителями является грамположительная флора, лечение можно начинать с бензилпенициллина в дозе 25 000 ЕД/кг (но не более 20 млн ЕД/сутки). Курс бензилпенициллина в среднем составляет 2 недели, а на последующие 2 недели назначают амоксициллин по 40 мг/кг в сутки в 3 приема. Хороший эффект, особенно при инфек-

Схемы терапии инфекционного эндокардита, вызванного грамположительными кокками

Возбудитель	Схема	Длительность, нед	Комментарии
1	2	3	4
а-гемолитические (зеленящие) стрептококки; <i>Strep. bow's</i>	1. Пенициллин G 4 млн ЕД в/в каждые 6 ч <i>плюс</i> гентамицин 1,0 мг/кг каждые 12 ч в/в, <i>или</i>	2	Стандартный режим для больных без почечной недостаточности, без патологии восьмой пары черепных нервов или серьезных осложнений
	2. Пенициллин G 4 млн ЕД в/в каждые 6 ч <i>плюс</i> гентамицин 1,0 мг/кг каждые 12 ч в/в (только первые две недели), <i>или</i>	4	Для пациентов с осложненным течением заболевания — например, с поражением ЦНС, шоком, умеренной устойчивостью стрептококков к пенициллину, неэффективностью предыдущего лечения
	3. Пенициллин G 4 млн ЕД в/в каждые 6 ч, <i>или</i>	4	Для пациентов с почечной недостаточностью или с патологией восьмой пары черепных нервов
	4. Цефтриаксон 2 г в/в один раз в день, <i>или</i>	4	Для пациентов с аллергией к пенициллину
	5. Ванкомицин 10 мг/кг в/в каждые 12 ч	4	Для пациентов с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином
<i>Strep. fecalis</i> и другие устойчивые к пенициллину стрептококки	1. Ампициллин 2 г в/в каждые 4 ч <i>плюс</i> гентамицин 1,0 мг/кг в/в каждые 8 ч, <i>или</i>	4—6	Должно быть достаточно 4 нед в большинстве случаев при существовании симптомов менее 3 мес
	2. Ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч <i>плюс</i> гентамицин 1,0 мг/кг в/в (но не более 80 мг) каждые 8 ч	4—6	Для пациентов с аллергией к пенициллинам; 4 нед должно быть достаточно в большинстве случаев. Необходимо контролировать концентрацию в сыворотке

1	2	3	4
Staph, aureus	1. Нафциллин 1,5 г в/в каждые 4 ч, или	4 - 6	Стандартный режим
	2. Нафциллин в той же дозе плюс гентамицин 1,0 мг/кг в/в каждые 8 ч только первые 3—5 дней, или	4 - 6	Для пациентов с тяжелым диссеминированным стафилококковым поражением, синергизм может иметь преимущества на ранних этапах лечения
	3. Цефазолин 2 г в/в каждые 8 ч, или	4 - 6	Для пациентов с аллергией к пенициллинам
	4. Ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч	4 - 6	Для пациентов с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином; при наличии штаммов, устойчивых к метициллину
Стрептококки группы A, <i>Strep. Pneumoniae</i>	1. Пенициллин G 2 млн ЕД в/в каждые 6 ч, или	2 - 4	
	2. Цефазолин 1 г в/в каждые 8 ч	2 ^ t	
НАСЕК группа	1. Ампициллин 2 г в/в каждые 4 ч плюс гентамицин 1,0 мг/кг в/в каждые 12 ч	4	Гентамицин можно отменить, если возбудитель полностью чувствителен к ампициллину
	2. Цефтриаксон 1—2 г в/в один раз в день	4	Для пациентов с аллергией на пенициллины; подходит для лечения дома после стабилизации состояния в больнице

ционном эндокардите, вызванном зеленым стрептококком, оказывает комбинация пенициллина с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин и др.), в частности с гентамицином в суточной дозе 7,5 мг на 1 кг массы больного каждые 8 часов. Это обусловлено синергическим действием этих препаратов, что позволяет в ряде случаев сократить сроки антибактериальной терапии. При аллергии к пенициллину используется цефтриаксон в дозе 50—75 мг/кг в сутки — цефалоспорин 3-го поколения, который назначается лишь один раз в сутки. Препаратом резерва является ванкомицин, который назначают по 40 мг/кг в сутки в 4 приема внутривенно.

Отсутствие эффекта от антибактериальной терапии может быть связано со стафилококковой природой эндокардита. В этих случаях применяют пенициллиназоустойчивые пенициллины (метициллин или оксациллин по 200—400 мг/кг/сутки) или их комбинацию с аминогликозидами. Однако в последние годы появилось много штаммов стафилококков, продуцирующих бета-лактамазу, метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка. Препаратами выбора в подобных наблюдениях являются нафциллин (по 150 мг/кг в сутки внутривенно в 4 приема), ванкомицин (по 40 мг/кг в сутки в 4 приема внутривенно) или имипенем (по 50 мг/кг в сутки в 4 приема внутривенно).

При энтерококковом эндокардите, развивающемся, как правило, после вмешательств на желудочно-кишечном тракте или мочеполовых путях, в связи с неэффективностью цефалоспоринов чаще используют ампициллин (по 25 мг/кг каждые 6 ч) или ванкомицин в сочетании с аминогликозидами.

Большие трудности связаны с лечением больных инфекционным эндокардитом, возбудителями которого являются грамотрицательная флора, кишечная палочка, протей, синегнойная палочка и др. Это всегда неблагоприятный фон, хроническая тяжелая патология (сахарный диабет, болезни крови и т.д.), предшествующая терапия стероидами, цитостатиками и др. В лечении инфекционного эндокардита в подобных случаях назначают цефалоспорины 2-го и 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон), ампициллин, карбенициллин в сочетании с аминогликозидами. Используют большие дозировки для длительного (в течение 4—6 недель) парентерального введения.

Лечение антибактериальными препаратами продолжается в течение 4—6 недель, а иногда антибактериальная терапия продлевается до 8 недель и более. Ее продолжают и после нормализации температуры до стойкого улучшения состояния, ликвидации проявлений васкулитов, повторных отрицательных анализов на гемокультуру. При недостаточной антибактериальной терапии рецидив клинических проявлений с лихорадкой отмечается обычно в течение 1—2 недель после прекращения лечения. Такие клинические ситуации требуют повторного курса антибиотиков, при этом приходится либо увеличивать дозы уже применяемых средств, либо производить замену препаратов.

В лечении используют другие средства с антибактериальными свойствами, например диоксидин 60—100 мл внутривенно капельно. Вводится по показаниям антистафилококковая плазма, антистафилококковый глобулин и др.

В комплексной терапии ИЭ используются нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак натрия по 2—3 мг/кг в сутки, индометацин по 2—2,5 мг/кг в сутки). При выраженных иммунологических проявлениях (тяжелое течение гломерулонефрита, миокардит) и недостаточном влиянии на эти процессы антибиотикотерапии на определенных этапах болезни присоединяют глjkокортикоиды (преднизолон по 0,5—1 мг/кг в сутки). Это позволяет уменьшить проявления нефротического синдрома, сердечной, почечной недостаточности. В зависимости от изменений иммунного статуса к лечению подключают имму-

нокорректирующие средства (тимоген, Т-активин и др.); антигистаминные препараты (супрастин, тавегил).

В зависимости от органичной патологии и клинических проявлений проводится комплексная терапия левожелудочковой сердечной недостаточности (нужно только помнить, что применение сердечных гликозидов может быть опасным из-за отрыва вегетации), тромбоэмболических осложнений (гепарин по 100—200 ЕД/кг парентерально под контролем свертываемости крови); назначаются гипотензивные средства, препараты железа и т.д.

Определенную помощь в лечении инфекционного эндокардита, особенно при сложностях с антибактериальной терапией, оказывают немедикаментозные методы лечения — аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК), плазмаферез. На фоне АУФОК достигается антисептический эффект, коррекция микроциркуляторных, иммунологических нарушений. Плазмаферез особенно показан при выраженном интоксикационном синдроме, аутоиммунных процессах с увеличением циркулирующих иммунных комплексов, а также при гемореологических расстройствах, обусловленных преимущественно плазменными факторами гемостаза.

При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии следует использовать возможности хирургических методов лечения, которые все шире применяются в последние годы и к которым существуют определенные показания. Прежде всего это нарастающая сердечная недостаточность при грубых клапанных дефектах, рефрактерная к лекарственной терапии; прогрессирующая сердечная недостаточность на фоне длительно не контролируемой инфекции (как правило, при граммотрицательной флоре и грибах). Хирургическое лечение показано также при рецидивирующем тромбоэмболическом синдроме; при больших и очень подвижных вегетациях на клапанах (по заключению ЭхоКГ); абсцессах миокарда и клапанного кольца; при повторных ранних рецидивах инфекционного эндокардита.

Хирургическое лечение обычно состоит из удаления инфицированного нативного клапана и установки клапанного протеза. Для выполнения операции замещения клапана при инфекционном эндокардите необходимо наличие четких показаний, так как протезы клапанов приводят к значительному снижению трудоспособности в отдаленном периоде. Однако, если хирургическое вмешательство показано, его не следует откладывать, потому что состояние больного может резко ухудшиться. Протезирование клапана может оказаться успешным даже в случаях, когда продолжительность антибактериальной терапии была слишком малой для уничтожения возбудителя. К другим процедурам относятся иссечение вегетации, вальвулопластика, реконструкция клапана и закрытие полости абсцесса.

ПРОФИЛАКТИКА. Огромное значение при инфекционном эндокардите имеют профилактические мероприятия. Любые очаги инфекции требуют тщательной и полной санации. Это касается прежде всего больных с приобретенными и врожденными пороками сердца; больных, перенесших инфекционный эндокардит. Все хирургические вмешатель-

ства или манипуляции, которые могут привести к бактериемии, должны проводиться по строгим медицинским показаниям, а при необходимости их выполнения (экстракции зубов, тонзиллэктомия, гинекологические операции и др.) должны сопровождаться антибактериальной терапией до и после операции. Выбор антибиотика осуществляется эмпирически на основании предполагаемой инфекции (табл. 42). Например, при стоматологических вмешательствах рекомендуется превентивное одноразовое введение 50 мг/кг массы больного (обычно 0,75—2 г) амоксициллина за 1 час до операции и половинную дозу через 6 ч. При операциях на желудочно-кишечном тракте или урологических вмешательствах, где при бактериемии чаще выявляется энтерококк, рекомендуется за 0,5—1 час до вмешательства введение внутримышечно 50 мг/кг (не более 2 г) ампициллина и 1,5—2 мг/кг гентамицина. При невозможности провести парентеральную терапию может быть использован амоксициллин внутрь за 1 час до и через 6 часов после операции.

Таблица 42

Режимы профилактики инфекционного эндокардита

Стандартный режим	При стоматологических вмешательствах; операциях на органах полости рта, верхних дыхательных путях; небольших манипуляциях на желудочно-кишечном и мочеполовом трактах	Амоксициллин 3,0 г внутрь за 1 ч до, затем 1,5 г через 6 ч
Специальные режимы	Пероральный режим для пациентов с аллергией к пенициллину (только при вмешательствах на полости рта и дыхательных путях)	Клиндамицин 300 мг внутрь за 1 ч до, затем 150 мг через 6 ч
	Парентеральный режим для пациентов высокого риска; то же при вмешательствах на желудочно-кишечном и мочеполовом трактах	Ампициллин 2,0 г в/м или в/в плюс гентамицин 1,5 мг/кг в/м или в/в за 0,5 ч до
	Парентеральный режим для пациентов с аллергией к пенициллину	Ванкомицин 1,0 г в/в медленно в течение 1 ч, начиная за 1 ч до; <i>добавить</i> гентамицин 1,5 мг/кг в/м или в/в при вовлечении желудочно-кишечного или мочеполового тракта
	Операции на сердце, включая протезирование клапанов	Цефазолин 2,0 г в/в в момент дачи наркоза, с повторением через 8 и 16 ч или ванкомицин 1,0 г в/в медленно в течение одного часа, начиная с момента дачи наркоза, затем по 0,5 г в/в через 8 и 16 ч

КАРДИОМИОПАТИИ

Термин «кардиомиопатия» впервые был использован в 1957 году для обозначения группы заболеваний миокарда неизвестной этиологии. В 1972 году было дано следующее определение кардиомиопатий: «Кардиомиопатия — это острое, подострое или хроническое поражение сердечной мышцы неизвестной или неясной этиологии, часто сочетающееся с поражением эндокарда, иногда и перикарда». Это определение принято экспертами ВОЗ как основополагающее. Эта патология не вызвана ревматизмом, кардитом, диффузными заболеваниями соединительной ткани, хотя в последние десятилетия ряд авторов выделяют первичные и вторичные (или симптоматические) кардиомиопатии, которые являются атрибутом ряда заболеваний: при нарушении обмена веществ (гликогеноз, гемохроматоз, парфериновая болезнь), эндокринопатиях (микседема), при нейромышечных дистрофиях, токсических состояниях (наркомания и др.).

Согласно классификации ВОЗ, кардиомиопатий классифицируют по ведущим гемодинамическим или анатомическим признакам. В соответствии с этим различают три формы кардиомиопатий: 1) дилатационную (или застойную); 2) гипертрофическую; 3) рестриктивную (рис. 28).

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ - это тяжелое заболевание миокарда, характеризующееся расширением полостей сердца, снижением его сократительной способности, развитием сердечной недоста-

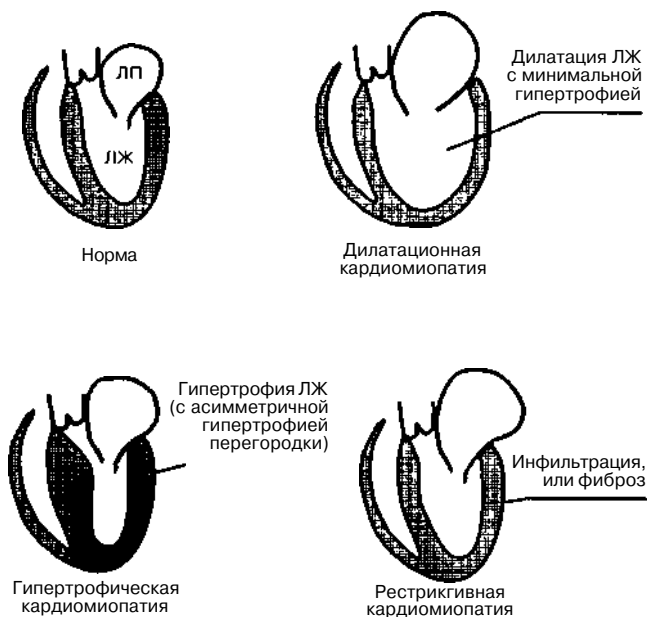


Рис. 28. Анатомические изменения при кардиомиопатиях:

ЛП — левое предсердие; ЛЖ — левый желудочек

точности, нарушением ритма сердца, тромбоэмболиями. Диагноз дилатационной кардиомиопатии устанавливают при наличии дилатации и систолической дисфункции левого желудочка и отсутствии врожденных пороков сердца, коронарной, клапанной или перикардиальной патологии, а также поражения сердца при гипертензии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Действительная распространенность дилатационной кардиомиопатии не установлена в связи с недостаточной изученностью заболевания. Эпидемиологические данные о дилатационной кардиомиопатии свидетельствуют о том, что ее распространенность в разных странах мира составляет от 1 до 10 случаев на 100 000 населения.

ЭТИОЛОГИЯ. Наиболее вероятным представляется наличие нескольких специфических причин данного состояния. Дилатационная кардиомиопатия может носить семейный или предположительно генетический характер.

Семейная форма дилатационной кардиомиопатии встречается редко, составляя 6—9% всех случаев заболевания. Описаны случаи аутосомно-доминантного и рецессивного наследования, а также известна форма заболевания, сцепленная с X-хромосомой. При картировании генов (рис. 29) у больных дилатационной кардиомиопатией с нарушениями функции проводимости дефектные гены выявлены в коротком плече хромосомы 3 (3p25-p22) и в хромосоме 1 (1p1-q1), а при «чистой» форме

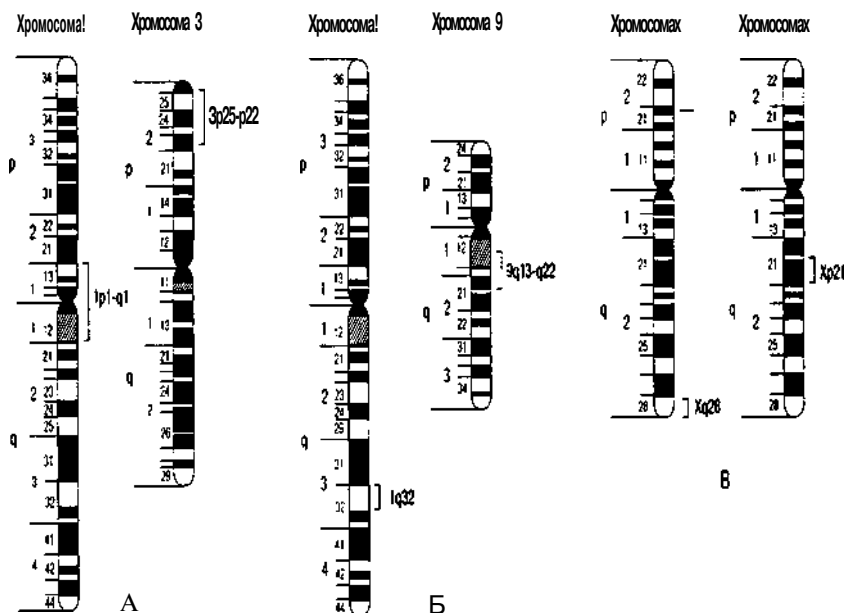


Рис. 29. Картирование генов у больных с дилатационной кардиомиопатией:
 А — при аутосомно-доминантном наследовании с сопутствующими дефектами;
 Б — при аутосомно-доминантном наследовании (без других дефектов);
 В — при X-сцепленном наследовании

заболевания — в хромосомах 1 (Iq32) и 9 (9ql3-q22). В случае X-сцепленной формы (рис. 26) дилатационной кардиомиопатии мутантный ген локализуется в коротком плече X-хромосомы (Xp21) или на длинном плече X-хромосомы—Xq28 (при синдроме Барта).

Установлена связь с антигенами системы HLA: частота встречаемости HLA-B27, HLA-A2, HLA-DR4 и HLA-DQ4 больше, чем в контрольной группе, а частота встречаемости HLA-DRw6 меньше, чем в контроле. Связь со специфическими антигенами HLA при дилатационной кардиомиопатии свидетельствует о возможной иммунологической основе этого заболевания. Однако указанные конкретные антигены системы HLA встречаются менее чем у 50% пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Гетерогенность этих антигенов не позволяет определить место расположения гена, предположительно обуславливающего заболевание.

Развитие дилатационной кардиомиопатии связывают с воздействием вирусов (Коксаки В3, вирус энцефаломиокардита, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, краснухи и др.), дефицитом потребления селена, наследственным дефицитом карнитина и бета-кетотазы, с применением антрациклиновых противоопухолевых препаратов (дауномицин, адриамицин) и некоторых других лекарственных препаратов (сульфаниламиды, левомицетин и др.).

Дилатация сердца может возникнуть при некоторых системных заболеваниях соединительной ткани (СКВ, ЮРА, болезнь Кавасаки и др.), при эндокринных заболеваниях (тиреотоксикоз, сахарный диабет, катехоламиновая кардиомиопатия, гипотиреозидизм и др.), миопатиях, мукополисахаридозах, гемолитико-уремическом синдроме, синдроме Рейс и др. Особое место занимает дилатационная кардиомиопатия, связанная с синдромом Барта (мышечная гипотония, пропорциональная задержка роста, нейтропения), при котором установлен X-сцепленный тип наследования с локализацией мутантного гена на длинном плече X-хромосомы—(Xq28) и нарушение обмена органических кислот (3-метилглутаконовая ацидурия). Следовательно, дилатационную кардиомиопатию можно диагностировать лишь после исключения других причин дилатации сердца.

ПАТОГЕНЕЗ. В некоторых случаях при дилатационной кардиомиопатии ведущую роль могут играть иммунные механизмы. Выявлен ряд нарушений иммунной регуляции, включая гуморальную и клеточную аутоиммунную реактивность по отношению к миоцитам, снижение клеточной активности естественных киллеров и нарушение деятельности супрессорных клеток. Однако эти нарушения выявляются не у всех больных, причем некоторые из них имеют место также при других заболеваниях сердца.

Считают также, что в случаях вирусного миокардита может запускаться цепь аутоиммунных реакций, приводящих к повреждению миокарда и, в конце концов, к развитию дилатационной кардиомиопатии. Наличие нарушений иммунной регуляции и множества антимиеокардиальных антител при дилатационной кардиомиопатии согласуется с этой гипотезой. Однако, как правило, не удается выделить инфицирующий вирус или выявить наличие вирусных антигенов в миокарде у больных.

Первичным патофизиологическим нарушением при дилатационной кардиомиопатии является снижение сократимости миокарда (рис. 30).

Это приводит к уменьшению фракции выброса левого желудочка, увеличению его конечно-диастолического объема и развитию типичных патофизиологических изменений, характерных для сердечной недостаточности любой этиологии.

При дилатационной кардиомиопатии значительные изменения происходят в миокардиальном комплексе: адренергический рецептор-G-протеин-аденилатциклаза. В случае тяжелой сердечной недостаточности имеет место уменьшение плотности β_1 -адренергических рецепторов на 61—70%. Плотность миокардиальных β_2 -рецепторов при данном заболевании не изменяется, но ответ на воздействие бета-агонистов несколько снижается (приблизительно на 30%) вследствие разобщения их деятельности. При сердечной недостаточности отмечается также увеличение (на 30—40%) активности ингибиторного G_i-протеина, что может быть причиной разобщения механизма работы β_2 -рецептора. Функциональная ак-

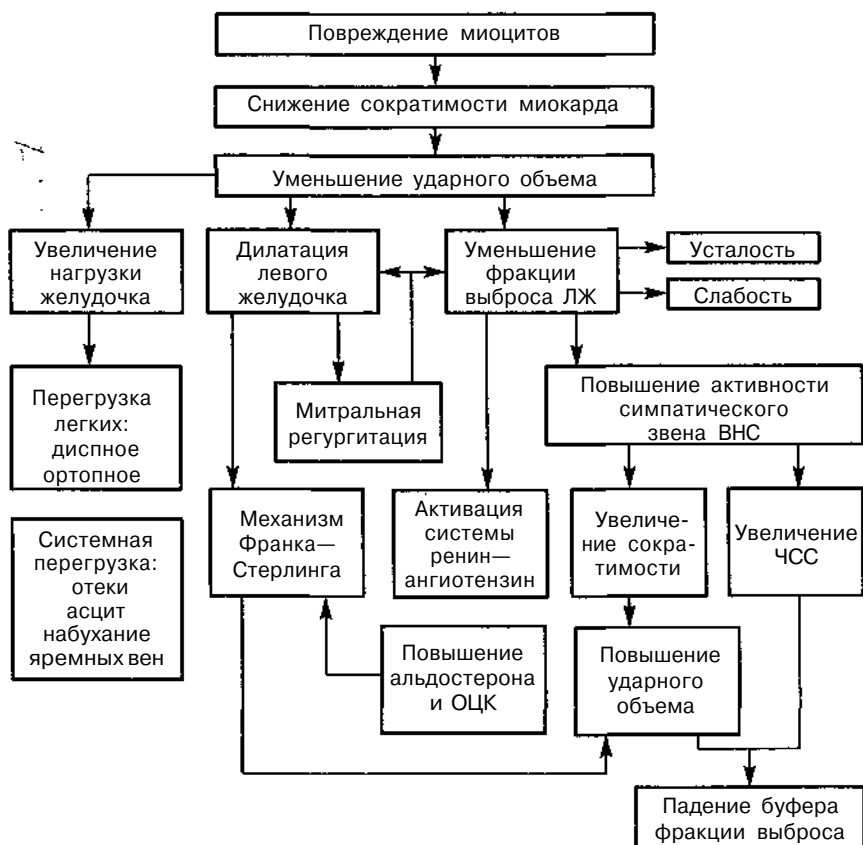


Рис. 30. Схема патогенеза дилатационной кардиомиопатии:

ОЦК. — объем циркулирующей крови;

ЛЖ — левый желудочек; ЧСС — частота сердечных сокращений

тивность Gs-протеина, H_2 -гистаминовых рецепторов, M_2 -мускариновых рецепторов, альфа-рецепторов и аденилатциклазы при дилатационной кардиомиопатии значительно не изменяется. Остальные механизмы, участвующие в сократимости, также не затронуты, включая плотность мест связывания антагонистов кальция, уровни сократительных белков и активность креатинкиназы.

Основной морфологической характеристикой дилатационной кардиомиопатии является дилатация камер сердца. Увеличиваются общая масса сердца, его мышечная масса и объем миоцитов, но увеличения толщины стенки левого желудочка обычно не наблюдается вследствие выраженной дилатации полости желудочка. Характерным признаком дилатационной кардиомиопатии при микроскопическом исследовании является выраженная гипертрофия миоцитов с очень большими, неправильной формы ядрами. Также заметна атрофия миоцитов и потеря миофиламентов. Данные морфологические изменения не коррелируют с тяжестью заболевания. Ультраструктурная патология в виде нарушений в строении митохондрий, расширения Т-трубочек и внутриклеточного образования липидных капель может наблюдаться при дилатационной кардиомиопатии, но может обнаруживаться также при других формах заболевания сердца. Возможно образование интерстициальных паренхиматозных и периваскулярных фокальных инфильтратов из мелких лимфоцитов без признаков повреждения соседних миоцитов. При дилатационной кардиомиопатии почти всегда имеет место фиброз.

КЛИНИКА. Дилатационная кардиомиопатия диагностируется сравнительно легко, поскольку характеризуется достаточно яркой клинической картиной. Довольно трудно выявить лишь начало заболевания, так как некоторое время дилатационное поражение сердца протекает бессимптомно. Заболевают дети всех возрастных групп, в том числе грудного возраста.

Болезнь развивается, как правило, исподволь, однако иногда симптомы появляются внезапно. Ребенок становится раздражительным, теряет аппетит, у него появляется кашель вследствие застоя в сосудах малого круга кровообращения.

Постепенно развиваются признаки сердечной недостаточности: одышка при небольшой физической нагрузке, приступы удушья. Больных беспокоит сердцебиение, перебои. В начальной стадии заболевания преобладают симптомы левожелудочковой недостаточности, в дальнейшем застойные явления развиваются и в большом круге кровообращения.

Сердце значительно увеличено, особенно левый желудочек, поэтому, как правило, наблюдается смещение границ относительной тупости во все стороны. Часто определяется патологическая пульсация в прекардиальной области. Пульс частый (но иногда может быть и брадикардия за счет преходящей или стойкой полной поперечной блокады), выявляются различные нарушения сердечного ритма (экстрасистолия, мерцательная аритмия).

Тоны сердца ослаблены, может быть раздвоение I тона при блокаде ножек пучка Гиса. Появляется ритм галопа, III тон, систолический шум над верхушкой или у нижнего края грудины, обусловленный относи-

тельной недостаточностью двух- или трехстворчатого клапана. У ряда больных на вершине сердца можно выслушать диастолический шум, возникновение которого объясняется резким расширением левого желудочка, вследствие чего создается относительный стеноз отверстия митрального клапана.

Вообще данные аускультации сердца могут быть весьма разнообразными. В легких определяются явления центрального и периферического застоя — расширение корней, жесткое дыхание, «застойные» мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Постепенно формируются периферические отеки (в области голеностопных суставов), увеличивается печень.

Клиническая картина дилатационной кардиомиопатии определяется неуклонно прогрессирующей недостаточностью кровообращения, резистентной к кардиотонической терапии, а также тяжелыми нарушениями сердечного ритма и проводимости. Возможны тромбоэмболические осложнения в большом и малом круге кровообращения, причиной которых могут быть тромбофлебит, пристеночные, внутрисердечные тромбы и местные застойные тромбозы.

Для дилатационной кардиомиопатии не характерны какие-либо специфические лабораторные данные. Изменения лабораторных показателей определяются лишь застойной сердечной недостаточностью (дис- и гипопроteinемия, протеинурия).

Изменения на ЭКГ отражают степень поражения миокарда, и не существует «типичных» электрокардиографических признаков дилатационной кардиомиопатии. Обычно регистрируются нарушения сердечного ритма, часто — мерцательная аритмия. Отмечается также нарушение внутрижелудочковой проводимости и атриовентрикулярная блокада I степени. ЭКГ может быть низковольтной, определяется деформация комплекса QRS, характерная для блокад ножек пучка Гиса, и очаговые изменения — патологические зубцы Q. Кроме указанных выше изменений, на ЭКГ этих больных могут выявляться признаки перегрузки предсердий (расширение, расщепление зубца P).

Рентгенологическое исследование больных дилатационной кардиомиопатией позволяет обнаружить кардиомегалию. Форма сердца может быть разнообразной: как при многоклапанных пороках сердца, порой больших размеров («бычье сердце»), и шаровидной. При развитии легочной венозной гипертензии отмечаются перераспределение крови в вены легких, интерстициальный и альвеолярный отеки.

При двумерной эхокардиографии выявляют расширение (дилатацию) всех полостей, больше левых отделов сердца, особенно желудочка (рис. 31). Толщина стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки обычно в пределах нормы, но у части больных наблюдается истончение стенок сердца. У большинства больных

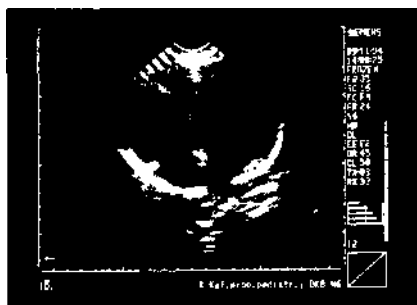


Рис. 31. Эхокардиограмма больного с дилатационной кардиомиопатией

выявляется дискинезия и гипокинезия левого желудочка, увеличение остаточного объема крови. При доплеровском исследовании часто выявляется митральная и трикуспидальная регургитация.

Дилатационная кардиомиопатия считается заболеванием с неблагоприятным исходом, хотя возможны случаи сравнительно медленного ее прогрессирования.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Дилатационную кардиомиопатию следует дифференцировать от других заболеваний, вызывающих сердечную недостаточность. Оценка каждого пациента должна проводиться на основании подробно собранного анамнеза и адекватного физикального, рентгенологического, электрокардиографического и доплер-эхокардиографического исследований. Эти исследования помогут выявить большинство известных причин сердечной недостаточности.

ЛЕЧЕНИЕ. Представляет большие трудности. Специфическое лечение не существует. Терапия направлена на уменьшение явлений сердечной недостаточности, устранение нарушений ритма сердца, предупреждение тромбоэмболических и других осложнений. Больным с дилатационной кардиомиопатией необходимо соблюдать длительный (от 2—3 до 6 месяцев) постельный режим, исходя из того, что он снижает воздействие ряда неблагоприятных факторов на сердечно-сосудистую систему.

Терапия застойной сердечной недостаточности у больных дилатационной кардиомиопатией включает препараты трех групп: салуретики, периферические вазодилататоры и сердечные гликозиды.

Из традиционно применяемых диуретиков наиболее целесообразно назначение петлевых диуретиков, которые вызывают наименьшее нарушение электролитного обмена, особенно калия (верошпирон, триамтерен, триампур). При стойком отеком синдроме назначают фуросемид (лазикс). Применяя салуретики, не следует стремиться к быстрому устранению отеков, поскольку это предрасполагает к возникновению венозных тромбозов. Большинству больных, получающих мочегонные средства, требуется также назначение препаратов калия и (или) добавление к терапии калийсберегающих диуретиков для поддержания содержания сывороточного калия ($> 4,5$ мэкв/л).

Применение периферических вазодилататоров у больных дилатационной кардиомиопатией обосновано сниженной сократительной способностью миокарда, уменьшением сердечного выброса и повышением давления в левом желудочке. Препараты данной группы снижают тонус периферических артериол и/или венул и тем самым вызывают опосредованное улучшение центральной гемодинамики, приводя к увеличению ударного объема и сердечного выброса левого желудочка без непосредственного воздействия на сократимость миокарда (рис. 32).

Наиболее эффективными средствами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (каптоприл — по 0,15—0,3 мг на 1 кг, эналаприл — по 0,1—0,15 мг на 1 кг). Указанные препараты блокируют превращение ангиотензина в активную форму и таким образом снижают посленагрузку при сердечной недостаточности. Инги-

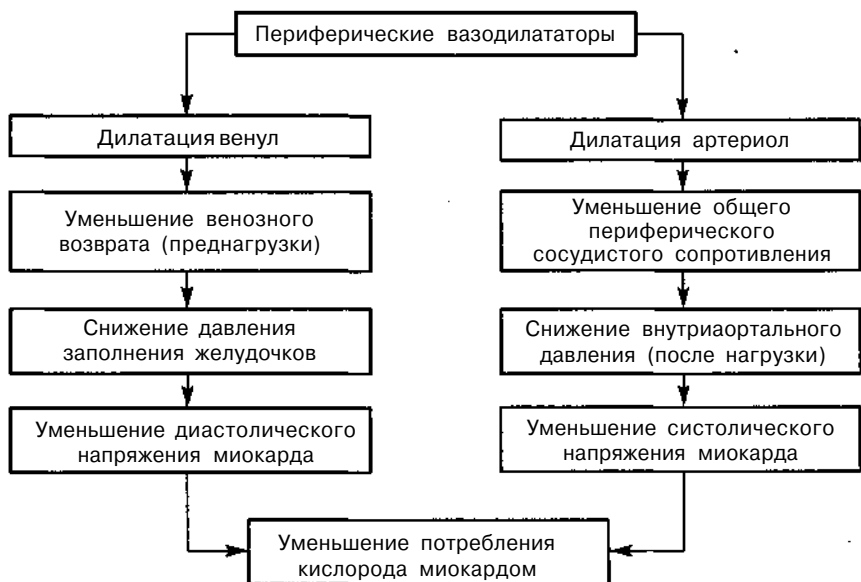


Рис. 32. Механизм действия периферических вазодилаторов

биторы АПФ, кроме сосудорасширяющего, также вызывают важные нейроэндокринные эффекты.

Потенцирование эффекта достигается применением вазодилатора гидралазина. Терапию вазодилаторами следует начинать с малых доз и постепенно их повышать под тщательным контролем на предмет развития ортостатической гипотензии. Гипотензия наиболее часто наблюдается у больных со сниженным объемом циркулирующей крови. Поэтому необходимо проводить тщательную оценку внутрисосудистого объема и, по показаниям, бороться с относительной гиповолемией до начала терапии вазодилаторами.

Для снижения преднагрузки сердца чаще всего используют нитраты (изосорбид динитрат по 10—20 мг 2—3 раза в сутки), которые расширяют вены и снижают приток крови к сердцу.

Сердечные гликозиды назначают всем больным даже с нормальным синусовым ритмом, если нет прямых противопоказаний. Однако дигитализацию следует проводить малыми дозами, поскольку у этих больных значительно снижена толерантность к гликозидам. Препараты группы дигиталиса обладают сложным механизмом действия, и наблюдаемый хороший клинический ответ может быть обусловлен многими их свойствами, а не только положительным инотропным эффектом. Сердечные гликозиды имеют способность увеличивать фракцию выброса, толерантность к нагрузкам и облегчать клинические проявления даже при синусовом ритме. Следовательно, лечение сердечными гликозидами можно рекомендовать при дилатационной кардиомиопатии с систолической дисфункцией левого желудочка, а также недостаточной эффективности тера-

пии диуретиками и вазодилататорами в устранении проявлений сердечной недостаточности.

Необходимость длительного лечения сердечными гликозидами, воздействие многочисленных факторов, которые снижают эффективность терапии, обуславливает необходимость использования негликозидных кардиотоников — бета-адреномиметиков (добутамин) и ингибиторов фосфодиэстеразы III (амринон, милринон).

При наличии нарушений ритма сердца препаратом выбора является кордарон. Однако при желудочковых нарушениях ритма возможно применение этмозина и этацизина в сочетании с сердечными гликозидами.

Наличие и частое развитие у больных дилатационной кардиомиопатией тромбоэмболических осложнений является обоснованием для назначения антикоагулянтов и дезагрегантов (гепарин, курантил, ацетилсалициловая кислота).

При рефрактерной недостаточности кровообращения показана пересадка сердца. В настоящее время пересадка сердца перестала быть технической проблемой, а в связи с определением совместимости донора и реципиента по антигенам HLA-системы и использованием современных цитостатиков (циклоспорин А) — и иммунологической проблемой. Например, в США в 1997 году осуществлено более 2000 пересадок сердца с 85%-й выживаемостью пациентов, а максимальная выживаемость достигает 28 лет. Проблема пересадки сердца в настоящее время связана с развитием осложнений длительной цитостатической терапии (инфекции, опухоли).

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ - заболевание миокарда неизвестной этиологии, проявляющееся гипертрофией левого желудочка (преимущественно межжелудочковой перегородки) без его дилатации.

ЭТИОЛОГИЯ. Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется первичной гипертрофией кардиомиоцитов, не связанной с усиленной работой сердца. Примерно у 1/3 больных гипертрофической кардиомиопатией отмечается наследственный характер заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Выявлен и генетический маркер — антиген DR4 системы HLA. Возможна спорадическая форма заболевания с неустановленной этиологией.

ПАТОГЕНЕЗ. Гипертрофическая кардиомиопатия зачастую носит семейный характер. Она генетически и фенотипически гетерогенна, имеет аутосомно-доминантный тип наследования. В настоящее время изучаются базисные нарушения на молекулярном уровне, лежащие в ее основе. К сегодняшнему дню выявлены мутации 4 ответственных генов, кодирующих синтез структурных белков, обеспечивающих процесс сокращения так называемых саркомерных протеинов. В частности, выявлена мутация гена, расположенного в 14-й хромосоме, обеспечивающего синтез тяжелых цепей бета-миозина — Arg(403)Gln, что обуславливает дезорганизацию саркомеров кардиомиоцитов. Кроме того, обнаружена мутация генов, определяющих структуру сердечного тропонина Т (в хромо-

соте Iq3), альфа-тропомиозина (в хромосоме 15q2) и сердечного миозина, связывающего протеин С (в хромосоме 11q1).

Следовательно, в патогенезе ведущее значение имеет генетически обусловленная патология, в основе которой лежат нарушения дифференцировки сократительных элементов миокарда, что приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, а также другим изменениям. К характерным нарушениям, выявляемым при патологоанатомическом исследовании, относятся: 1) асимметричная гипертрофия левого желудочка, при которой толщина межжелудочковой перегородки превышает таковую свободной стенки левого желудочка; 2) нормальный или уменьшенный размер полости левого желудочка; 3) наличие эндокардиального фиброза межжелудочковой перегородки в области выносящего тракта напротив передней створки митрального клапана; 4) расширение и вытяжение структур митрального клапана с вторичным утолщением или без него; 5) дилатация предсердий; 6) патологически измененные интрамуральные коронарные артерии с утолщенными стенками и суженным просветом; 7) замещение соединительной тканью и фиброз интерстиция и 8) нарушенная архитектоника желудочка с дезорганизацией клеток миокарда.

Патологические изменения в интрамуральных коронарных артериях рассматриваются как форма «болезни малых сосудов» и, вероятно, лежат в основе ишемии и фиброза миокарда. Полагают, что участки клеточной дезорганизации потенциально представляют собой аритмогенный субстрат при этом заболевании и могут, следовательно, являться источником желудочковых нарушений ритма.

В генезе гипертрофической кардиомиопатии обсуждается вопрос о роли избыточного влияния катехоламинов и перегрузки миокарда кальцием.

Основные патофизиологические нарушения, возникающие при гипертрофической кардиомиопатии, представлены на рисунке 33.

КЛАССИФИКАЦИЯ. По анатомическим характеристикам выделяют четыре типа гипертрофической кардиомиопатии (Maronet al., 1981):

- 1) преимущественная гипертрофия верхних (базальных) отделов межжелудочковой перегородки;
- 2) изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки на всем протяжении;
- 3) концентрическая гипертрофия левого желудочка — свободной его стенки и перегородки;
- 4) гипертрофия верхушки сердца.

В результате у больных гипертрофической кардиомиопатией полость левого желудочка может быть нормальной либо уменьшенной вследствие утолщения его стенок. Сократительная функция вполне достаточна, но диастолическое наполнение левого желудочка часто затруднено ввиду ригидности межжелудочковой перегородки.

Гипертрофия базальных отделов перегородки, создавая субаортальный стеноз путей оттока, затрудняет выброс крови в аорту. Но систолическая обструкция левого желудочка, кроме сугубо анатомических причин, обусловлена еще и парадоксальным движением передней створки митрального клапана во время систолы желудочков в сторону межжелу-

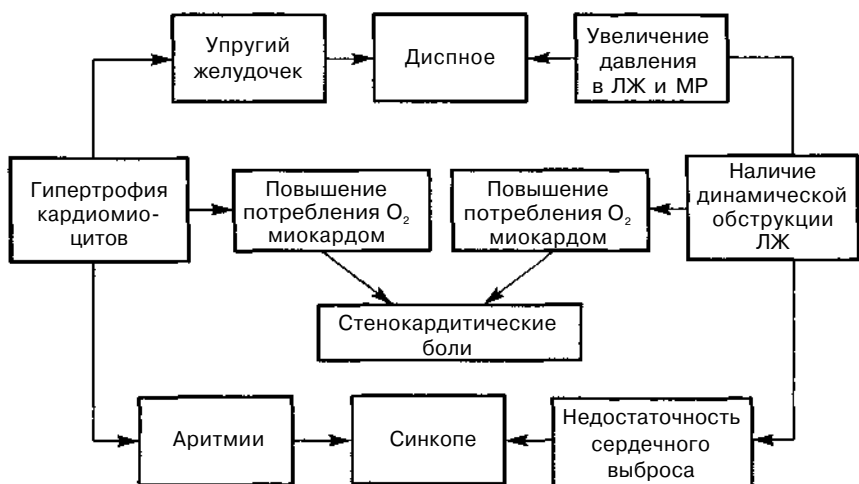


Рис. 33. Патофизиологические нарушения при гипертрофической кардиомиопатии:
ЛЖ — левый желудочек; МР — митральная регургитация

дочковой перегородки. Это происходит в результате укорочения сосочковой мышцы и утолщения створки митрального клапана.

Следствием систолической обструкции кровотока является возникновение градиента давления в полости левого желудочка и в начальной части аорты. Градиент давления может быть весьма высоким, превышая 100 мм рт. ст., т.е. левый желудочек сокращается с очень большим напряжением для поддержания систолического АД на нормальном уровне. Итак, с точки зрения гемодинамических характеристик, гипертрофическая кардиомиопатия может быть обструктивной и необструктивной. Последний вариант наблюдается при гипертрофии свободной стенки левого желудочка и верхушки.

В настоящее время широко используется классификация Нью-йоркской ассоциации кардиологов, которая предусматривает выделение четырех стадий заболевания в зависимости от градиента давления и клинических проявлений (табл. 43).

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клинические проявления гипертрофической кардиомиопатии могут быть разнообразными. Иногда они протекают бессимптомно или с малоспецифичной картиной вегетодистонического характера. В клинической картине преобладают слабость, быстрая утомляемость, одышка при физической нагрузке, сердцебиение, головокружение и обморок. Часто основным признаком является болевой синдром с типичной стенокардической болью.

Обструктивные нарушения кровотока при субаортальном стенозе формируют систолический шум изгнания. Это грубый шум с максимумом в середине систолы, локализованный преимущественно на грудине на уровне III межреберья и над аортой.

Классификация стадий гипертрофической кардиомиопатии

Стадия	Градиент давления, мм рт. ст.	Клинические проявления
I	Не более 25	Жалоб нет
II	25—35	Небольшие затруднения при физической нагрузке
III	36-44	Выраженные нарушения гемодинамики, ухудшение самочувствия, стенокардия, одышка
IV	45 и выше	Значительные нарушения гемодинамики

Часто при гипертрофической кардиомиопатии выявляются различные нарушения сердечного ритма. Аритмии могут способствовать декомпенсации сердечной деятельности и вызвать внезапную смерть больных. Сердечная декомпенсация при гипертрофической кардиомиопатии начинается с приступа острой левожелудочковой недостаточности, а в дальнейшем протекает с симптомами застойной недостаточности кровообращения.

Клиническая картина заболевания в большинстве случаев позволяет лишь заподозрить гипертрофическую кардиомиопатию. Основным методом диагностики является двумерная эхокардиография, которая помогает установить гипертрофию различных отделов левого желудочка без его дилатации (рис. 34). Существует множество различных типов утолщения стенки левого желудочка; наиболее часто отмечается диффузный характер утолщения с вовлечением как перегородки, так и свободной стенки, хотя нередко поражен лишь относительно малый участок стенки левого желудочка. Толщина межжелудочковой перегородки достигает 1,7—2 см и более. При эхокардиографии выявляется также дискинезия перегородки и переднее движение митральной створки во время систолы. Митральный клапан смещается вперед по направлению к перегородке в пределах узкого выносящего тракта левого желудочка. Систолическое, направленное вперед движение митрального клапана при соприкосновении с межжелудочковой перегородкой вызывает динамическую обструкцию выносящего тракта левого желудочка и, кроме того, сопровождается частичным преждевременным прикрытием аортального клапана (рис. 35). При

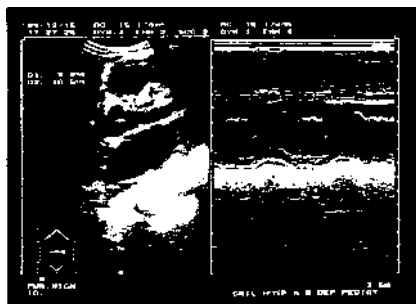


Рис. 34. Эхокардиограмма больного с асимметричной формой гипертрофической кардиомиопатии

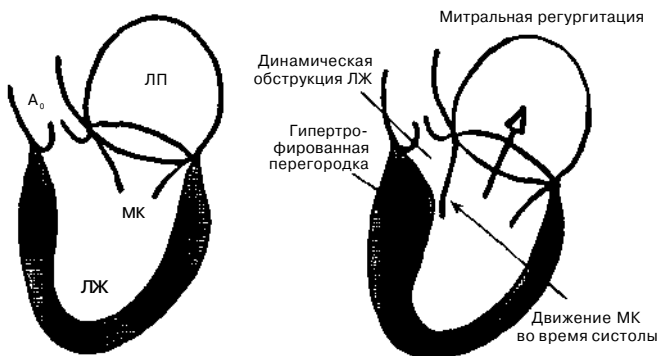


Рис. 35. Схематичное изображение движений передней створки МК при гипертрофической кардиомиопатии:

ЛП — левое предсердие; ЛЖ — левый желудочек;

А₀ — аорта; МК — створка митрального клапана

доплер-эхокардиографии можно оценить степень нарушения диастолического заполнения и расслабления, как правило, имеющего место при данном заболевании, динамические характеристики градиента давления в выносящем тракте, а также тяжесть митральной недостаточности.

Преобладающим функциональным нарушением у большинства пациентов-детей с гипертрофической кардиомиопатией является снижение растяжимости желудочка с патологией диастолического заполнения и расслабления, предположительно вследствие дезорганизации архитектуры миокарда и проистекающей отсюда асинхронизации миокардиального сокращения и расслабления. Сердечная недостаточность, типичное проявление гипертрофической кардиомиопатии, развивается в условиях неизменной или даже усиленной систолической функции левого желудочка и недилатированной камеры. Следовательно, симптомы застойной сердечной недостаточности, по всей видимости, являются последствиями скорее нарушенного заполнения, нежели недостаточности насосной функции. Сократимость левого желудочка обычно нормальна или повышена; снижение фракции выброса левого желудочка отмечается только в «конечной стадии» заболевания.

ЭКГ при гипертрофической кардиомиопатии обычно резко патологична. Обнаруживаются выраженные признаки гипертрофии левого желудочка со значительным нарушением реполяризации (увеличение вольтажа комплексов QRS, существенная депрессия сегмента ST). Выявляются глубокие патологические зубцы Q в левых грудных отведениях, а также в I и aVF, что отражает увеличение потенциала перегородки, а не очаговые изменения. Часто встречаются выраженная инверсия зубцов T, увеличение левого предсердия и изменения с нарушением нарастания амплитуды зубцов R в грудных отведениях.

Холтеровское ЭКГ-мониторирование может быть весьма ценным методом диагностики неустойчивой желудочковой тахикардии, которая является показателем риска внезапной сердечной смерти, встречающаяся у 6% больных гипертрофической кардиомиопатией.

На рентгенограмме грудной клетки тень сердца часто расширена; могут выявляться признаки увеличения левого предсердия и интерстициального отека легких. Однако оценка размеров сердца с помощью рентгенографии, как правило, незначительно дополняет результаты клинического обследования.

Проведение радиоизотопной вентрикулографии (с эритроцитами, меченными технецием-99т, и регистрацией изображения в определенные моменты сердечного цикла) способствует определению размеров полости, количественной оценке фракции выброса левого желудочка и, кроме того, выявлению нарушений заполнения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Регистрируемый при гипертрофической кардиомиопатии с наличием обструкции выносящего тракта шум может имитировать шум аортального стеноза, стеноза легочной артерии, дефекта межжелудочковой перегородки или митральной недостаточности. У некоторых детей с гипертрофической кардиомиопатией выявляется выраженная обструкция выносящего тракта правого желудочка, и в этом случае шум может имитировать таковой при стенозе легочной артерии.

Гипертрофическую кардиомиопатию необходимо дифференцировать, в первую очередь, с пороками клапанов сердца, например с клапанным стенозом устья аорты. Систолический шум, стенокардитические боли в грудной клетке, синкопальные состояния, головокружения являются общими клиническими симптомами для гипертрофической кардиомиопатии и клапанного стеноза аорты. К общим физикальным признакам того и другого заболевания можно отнести систолическое дрожание вдоль левого края грудины, смещение границ относительной сердечной тупости, систолический шум. Дифференциально-диагностические признаки клапанного стеноза аорты и гипертрофической кардиомиопатии представлены в таблице 44.

Врожденная аномалия выносящего тракта левого желудочка (дискретный субаортальный стеноз) имеет ряд общих клинических симптомов с гипертрофической кардиомиопатией. Чаще всего первым признаком заболевания является случайно выявленный систолический шум, одышка при физической нагрузке, боли в сердце, сердцебиения, усталость, синкопальные состояния. Выраженность клинических проявлений не зависит от систолического градиента давления. Порок развивается вследствие неполной атрофии *bulbus cordis*, что приводит к сужению выносящего тракта левого желудочка и появлению характерных симптомов либо вследствие аномального развития эндокардиальной ткани в предсердно-желудочковом канале и появления фиброзного кольца. Описано два типа этого порока. Первый характеризуется наличием тонкой мембраны, расположенной на несколько миллиметров ниже, чем полулунные клапаны, и вызывающей сужение выносящего тракта левого же-

**Дифференциально-диагностические признаки
гипертрофической кардиомиопатии
и клапанного стеноза аорты**

Диагностические признаки	Гипертрофическая кардиомиопатия	Клапанный стеноз устья аорты
Обмороки или приступы резкой слабости	Характерны	Менее характерны
Наличие семейных случаев заболевания	Характерно	Не характерно
Случаи внезапной смерти в семье	Встречаются часто	Встречаются редко
Указания на перенесенный ревматизм	Не характерны	Характерны
Границы относительной сердечной тупости	Расширены влево и вниз	Расширены влево
Локализация максимума систолического шума	Верхушка сердца или левый край грудины	Второе межреберье справа
Проводимость систолического шума	Не характерна	Характерна
Характер систолического шума	Типа изгнания или голосистолический	Типа изгнания
Громкость систолического шума при резком вставании	Усиление	Ослабление
Громкость систолического шума при резком приседании	Ослабление	Усиление
Громкость систолического шума при пробе Вальсальвы	Усиление	Ослабление
ЭхоКГ	Асимметричная гипертрофия МЖП с ее гипокинезией Переднесистолическое движение передней створки митрального клапана, ее соприкосновение с межжелудочковой перегородкой в диастолу, среднесистолическое прикрытие створок аорты, увеличение размера левого предсердия, уменьшение полости левого желудочка	Гипертрофия МЖП и задней стенки левого желудочка, уменьшение систолического расхождения створок аорты, утолщение с уплотнением створок клапана аорты

лудочка. При втором типе дискретного субаортального стеноза фиброзно-мышечное кольцо, расположенное под клапаном аорты, имеет толщину до 1 см и находится ниже, чем мембрана при первом типе заболевания, вовлекается в процесс и передняя створка мембранного клапана. При этом типе дискретного субаортального стеноза развиваются выраженное сужение выносящего тракта и гипертрофия левого желудочка. Существует еще одна разновидность сужения выносящего тракта левого желудочка диффузного характера — так называемое «туннелеподобное» сужение. Заболевание относится к быстро прогрессирующим аномалиям и может быть причиной смерти в раннем детском возрасте.

Быстрое прогрессирование заболевания и неблагоприятный исход обусловлены другими сопутствующими дефектами развития сердца: открытым артериальным протоком, коарктацией аорты, дефектом межжелудочковой перегородки, стенозом устья легочной артерии. Дискретный стеноз аорты часто осложняется бактериальным эндокардитом, что приводит к развитию регургитации и последующего протезирования клапана аорты.

Данные объективного исследования различных типов дискретного субаортального стеноза во многом идентичны. Определяются усиленный верхушечный толчок, систолическое дрожание над основанием сердца. Прослушивается систолический шум, который по тембровым характеристикам не отличается от такового при стенозе аорты и гипертрофической кардиомиопатии, он локализуется максимально на верхушке и в четвертом межреберье. При функциональных пробах изменения интенсивности систолического шума аналогичны таковым при стенозе аорты. Важным диагностическим признаком является определение протодиастолического шума полевому краю грудины, обусловленного аортальной регургитацией. У некоторых больных мезодиастолический шум может выслушиваться над верхушкой сердца, его появление связано с относительным стенозом митрального клапана вследствие ограничения движения передней створки митрального клапана.

При эхокардиографии не всегда удастся выявить субаортально расположенную мембрану или фиброзно-мышечное кольцо. Существенным эхокардиографическим признаком является раннее систолическое прикрытие клапана аорты. Систолическое прикрытие характерно и для больных с гипертрофической кардиомиопатией. Однако при гипертрофической кардиомиопатии оно происходит в середине систолы, а при дискретном стенозе — в начале диастолы и связано с турбулентным движением крови при нарушении движения створок аорты.

Наиболее важным дифференциально-диагностическим критерием является наличие переднесистолического движения передней створки митрального клапана, асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, которые не встречаются при дискретном стенозе. Кроме того, у больных с гипертрофической кардиомиопатией при функциональных пробах, влияющих на систолический объем левого желудочка и сократимость его миокарда, меняется градиент внутрижелудочкового давления, при дискретном стенозе площадь суженного отверстия остается неизменной.

Гипертрофическая кардиомиопатия наблюдается при многих наследственно обусловленных нарушениях обмена веществ, митохондриальной патологии, нейромышечных и эндокринных заболеваниях, в частности при таких, как болезнь Помпе, болезнь Кори (или Фербеса), синдром Гурлера, синдром Хантера и др.

ЛЕЧЕНИЕ. Представляет большие трудности. Основная цель медикаментозной терапии — уменьшение систолической обструкции кровотока, улучшение диастолического наполнения левого желудочка и устранение аритмии. Для этого могут быть использованы бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и антиаритмические препараты.

Бета-адреноблокаторы (индерал, обзидан, пропранолол) способствуют увеличению наполнения левого желудочка, в какой-то мере уменьшают градиент давления и оказывают антиаритмическое действие.

Антагонисты кальция (нифедипин, коринфар, верапамил, изоптин) также благоприятно влияют на диастолическую функцию левого желудочка. Следует учесть, что антагонисты кальция типа нифедипина могут увеличить градиент давления ввиду выраженного сосудорасширяющего эффекта и их следует применять с осторожностью.

Для устранения нарушений ритма сердца у больных гипертрофической кардиомиопатией используют кордарон и аймалин. Для защиты от бактериального эндокардита показана профилактика антибиотиками.

Больным с гипертрофической кардиомиопатией противопоказаны кардиотонические средства (сердечные гликозиды) вследствие возможного увеличения систолической обструкции кровотока. Следует также избегать применения вазодилататоров и мочегонных средств или использовать их осторожно при лечении сопутствующей системной гипертензии или других заболеваний у больных с обструкцией выносящего тракта.

В последние годы применяется хирургическое лечение гипертрофической кардиомиопатии — иссечение части межжелудочковой перегородки. Операция показана больным с обструктивной формой заболевания и высоким градиентом давления (более 45 мм рт. ст.), если медикаментозная терапия не приносит желаемого результата.

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. Это первичное или вторичное заболевание миокарда, характеризующееся диастолической дисфункцией, отсутствием дилатации или гипертрофии желудочка, наличием повышенного системного и легочного венозного давления.

Рестриктивная кардиомиопатия занимает особое место среди всех заболеваний миокарда и встречается редко.

ЭТИОЛОГИЯ. Причиной рестриктивной кардиомиопатии считают фибропластический эндомиокардит Леффлера, наблюдающийся при гиперэозинофилии различного происхождения (эозинофильный васкулит, идиопатический гиперэозинофильный синдром и т.д.).

Еще одна форма, относящаяся к заболеваниям этого класса, — эндокардиальный фиброэластоз, который выявляется у новорожденных и детей раннего возраста. Заболевание почти всегда заканчивается их смертью от недостаточности кровообращения. В этих случаях эндокард резко утолщен вследствие разрастания коллагена, сердце имеет форму шара.

Поражение сердца рестриктивного типа может наблюдаться при фиброзе миокарда и эндокарда у больных склеродермией. Рестриктивные процессы характерны и для инфильтративных заболеваний — амилоидоза, гемохроматоза, опухоли сердца.

ПАТОГЕНЕЗ. В патогенезе рестриктивной кардиомиопатии наибольшее значение имеет эндомикардиальный фиброз, вызванный гиперэозинофилией, которая обусловлена следующими механизмами:

1) повышенным потреблением продуктов, содержащих серотонин (бананы и др.);

2) дефицитом витамина E;

3) обструкцией лимфатических путей сердца;

4) нарушением иммунитета;

5) паразитарной инфекцией, сопровождающейся эозинофилией.

В результате указанных механизмов миокард становится ригидным, наблюдается снижение растяжимости миокарда, в результате чего ограничивается наполнение левого желудочка, уменьшается ударный объем, появляется слабость, усталость и развивается сердечная недостаточность (рис. 36). Сократительная функция левого желудочка не изменена или резко снижена, но систолическая функция желудочков в норме.

Важным звеном патогенеза рестриктивной кардиомиопатии является повышение диастолического давления в желудочках (рис. 36), повышение системного и легочного венозного давления с последующим развитием венозного застоя и появлением клинических признаков правожелудочковой недостаточности (набухание яремных вен, гепатомегалия, асцит, периферические отеки). При этом повышается давление в предсердиях, в последующем развивается их гипертрофия. Сердечная недостаточность у таких больных не сопровождается дилатацией сердца.

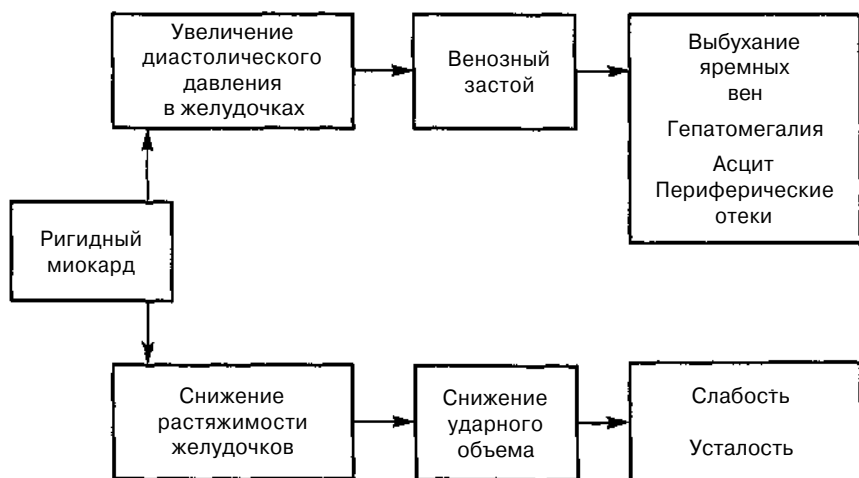


Рис. 36. Патофизиология рестриктивной кардиомиопатии

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. В развернутой стадии рестриктивной кардиомиопатии наблюдается одышка, отеки, асцит, гепатомегалия, выбухание яремных вен (из-за повышения венозного давления), а также выявляются признаки застоя в сосудах малого круга кровообращения. Границы сердца незначительно или умеренно смещаются.

На ЭКГ зубец Р высокий (перегрузка правого предсердия), комплекс QRS часто не изменяется, сегмент ST снижается, зубец Т инвертируется. Часто встречаются блокада левой ножки пучка Гиса и нарушения ритма сердца.

На рентгенограмме грудной клетки в типичных случаях сердце обычных размеров, но может выявляться незначительная или умеренная кардиомегалия, обусловленная увеличением размеров правого или левого предсердия, а также уменьшение пульсации сердца и признаки венозного легочного застоя.

При доплер-эхокардиографии желудочки обычных размеров с неизменной систолической функцией. Иногда определяется выпот в перикарде, утолщение эндокарда и незначительное уменьшение полости желудочка. Значительные структурные изменения клапанов сердца в большинстве случаев отсутствуют. Инфильтративное поражение миокарда может быть ошибочно расценено как гипертрофия желудочка. Диаметр левого желудочка увеличивается в раннюю диастолу, но дальнейшего увеличения в середине и в конце диастолы не наблюдается.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина рестриктивной кардиомиопатии весьма сходная с констриктивным перикардитом. Наличие указаний в анамнезе на туберкулез, травму, предшествующий перикардит и системные заболевания, которые могут **вовлекать** в процесс перикард, делает наиболее вероятным диагноз констриктивного перикардита. Если имеются данные о воздействиях в прошлом радиации, можно думать о констриктивном перикардите или о сочетании констриктивного перикардита с рестриктивной кардиомиопатией. Перенесенные операции на сердце свидетельствуют в пользу констриктивного перикардита. Объективные признаки амилоидоза, гемохроматоза или других инфильтративных заболеваний, а также соответствующие данные анамнеза говорят о наличии рестриктивной кардиомиопатии.

ЛЕЧЕНИЕ. На ранних стадиях заболевания применяют преднизолон или другие стероидные гормоны. При развитии сердечной недостаточности лечение направлено на уменьшение ее проявлений. Можно использовать мочегонные средства, но их избыточное применение способно привести к неблагоприятным последствиям. Лекарства с положительным инотропным действием неэффективны, а вазодилататоры следует использовать с большой осторожностью, чтобы избежать ухудшения желудочкового заполнения. Предполагается, что препараты из группы блокаторов кальциевых каналов, возможно, способны увеличивать растяжимость желудочка в диастолу, но доказательства этого в настоящее время неубедительны.

МИОКАРДИОДИСТРОФИИ

Термин «миокардиодистрофия» был введен в клиническую практику Г.Ф. Лангом в 1936 году. В настоящее время миокардиодистрофию рассматривают как невоспалительное повреждение миокарда, которое сопровождается ослаблением его сократительной функции. Понятие «миокардиодистрофии» является собирательным, объединяющим различные по этиологии поражения миокарда. Общим является то, что во всех случаях изменяется нормальное течение обменных процессов в миокарде с последующим нарушением его функций.

Однако дистрофические изменения в миокарде не всегда являются единственным и основным патологическим процессом. Очевидно, при недостаточном кровоснабжении или воспалении миокарда нарушаются обменные процессы, которые приводят к дистрофии. Трофика нарушается и вследствие истощения усиленно работающего миокарда при пороках, гипертонической болезни и т.д. Но в таких случаях для характеристики патологического процесса в целом дистрофические изменения не являются ведущими и не должны учитываться в номенклатуре.

В соответствии с этими представлениями миокардиодистрофии принято разделять на две группы:

- 1) миокардиодистрофии в широком смысле, или интракардиальные;
- 2) миокардиодистрофии в узком смысле, или экстракардиальные.

Когда дистрофия миокарда сопутствует основному патологическому процессу в сердце и является его следствием, речь идет об интракардиальной дистрофии.

В таком понимании миокардиодистрофия является патофизиологической основой нарушения функции миокарда с развитием нарушений сердечного ритма и сердечной недостаточности. Экстракардиальные миокардиодистрофии являются, в сущности, симптоматическими и объясняют механизм нарушения сердечной деятельности при первично некардиальном патологическом процессе.

ЭТИОЛОГИЯ. Наиболее часто миокардиодистрофии имеют интоксикационное, эндокринное, дисметаболическое или токсическое происхождение. У детей миокардиодистрофия чаще всего возникает в результате хронического декомпенсированного тонзиллита. Кроме того, миокардиодистрофии развиваются при анемических состояниях; в результате острых и хронических перенапряжений; при системных нервно-мышечных заболеваниях (миастении, дистрофической миотонии, прогрессивной мышечной дистрофии и др.). Некоторые формы миокардиодистрофии возникают при накоплении избыточного количества нормальных метаболитов, воздействии вибрации, ионизирующего излучения и других факторов.

ПАТОГЕНЕЗ. В основе патогенеза миокардиодистрофии лежат, прежде всего, биохимические нарушения в миокарде. По механизмам нарушений обмена в миокарде можно выделить несколько аспектов.

Во-первых, одним из важнейших механизмов дистрофических изменений является нарушение белкового обмена с постепенным изнашиванием сократительных белков. Уменьшение сократительных белковых структур приводит к недостаточности утилизации и ресинтеза макроэргических фосфатов, т.е. к нарушению энергетического обмена.

Во-вторых, следующим важным механизмом является постепенное обеднение миокарда катехоламинами или снижение активности бета-адренергических рецепторов. Так или иначе, уменьшение влияния симпатической нервной системы на работу сердца сопровождается снижением сердечного выброса.

В-третьих, происходит значительное изменение ионного обмена с накоплением в миокарде натрия и уменьшением содержания калия и магния.

Преимущественное нарушение одного из видов метаболизма в миокарде определяет клиническую картину заболевания — нарушение ритма сердца возникает при выраженном электронном дисбалансе, сердечная недостаточность — при истощении белкового и энергетического обмена. Изменения обмена при миокардиодистрофии могут иметь разную степень выраженности — от легких, обратимых, до самых тяжелых, приводящих к резкому нарушению сердечной деятельности.

Что касается структурных изменений при миокардиодистрофии, то они могут быть выражены по-разному — от ультраструктурных на субклеточном уровне до грубых анатомических и даже некротических. Суть понятия «миокардиодистрофии» состоит в том, что оно характеризует наиболее общий универсальный тип патологических реакций миокарда при различных его поражениях. Это понятие дает ключ к пониманию патогенеза нарушений функций миокарда при самых различных патологических состояниях.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Общепринятой классификации миокардиодистрофии у детей не существует. В клинической практике можно пользоваться классификацией, предложенной С.С. Острополец и соавторами (1991), в которой миокардиодистрофии в зависимости от основных этиологических факторов объединены в семь групп (*табл. 45*).

У детей удельная значимость этиологических факторов миокардиодистрофии находится в прямой зависимости от частоты патологических процессов, присущих различным возрастным периодам. Так, в раннем возрасте особенно велика роль нарушений питания, острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ), рахита, анемии, гипервитаминоза D и других факторов, при которых дисфункция вегетативной нервной системы, изменение нейрогуморальной регуляции, дис- и парапротеинемии, электролитные расстройства провоцируют нарушения белкового обмена в миокарде, а также развитие дисметаболических и интоксикационных миокардиодистрофий.

У детей дошкольного и раннего школьного возраста первое место занимает хроническая очаговая инфекция, локализующаяся чаще всего в носу, полости рта и глотке (тонзиллит, аденоидит, синусит, ринит, отит

Классификация миокардиодистрофий (С.С. Острополец и соавторы, 1991)

Формы миокардиодистрофии ¹		Функциональная характеристика кровообращения
по этиологии	по характеру течения	
Интоксикационные: острые инфекционные заболевания очаги хронической инфекции отравления Дисметаболические: дистрофии гипо- и гипервитаминозы анемии энзимопатии Нейровегетативные Гормональные: эндокринные заболевания возрастной (пубертатный) дисгормоноз Аллергические Гиперфункциогенные Смешанного генеза	Транзиторная (до 1 месяца) Стойкая (до 1 года) Хроническая (более 1 года)	CH_0 CH_1 CH_2

и кариес зубов), особенно сочетание нескольких очагов хронической инфекции. Ее возникновение обусловлено сохранением криптогенных очагов в рубцовых образованиях, спайках, грануляциях, постоянно воздействующих на рецепторный аппарат организма после любого воспалительного процесса, в том числе и широко распространенного вирусного, на фоне сниженной или извращенной иммунологической реактивности.

Неоднократно повторяющиеся острые аллергические состояния у детей, избыток или недостаток гормонов, приводящие к дисбалансу симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы, расстройству микроциркуляции и коронарного кровообращения, метаболическим и электролитным нарушениям, также могут способствовать развитию выраженных дистрофических изменений в миокарде.

Особую форму повреждения миокарда у школьников представляет дистрофия вследствие физического перенапряжения. Ее генез связан с изменениями систем, регулирующих выход ионов из мышечного волокна и поступление их в него, воздействием катехоламинов и других гормонов.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Диагностика миокардиодистрофий не представляет трудности, если достаточно очевидна их связь с основным патологическим процессом. Однако так бывает далеко не всегда. Кроме того, клиническая картина миокардиодистрофий может приобретать своеобразную окраску в зависимости от характера основного заболевания: могут часто выявляться кардиалгии, лабильность АД, ослабление тонов сердца.

Электролитный дисбаланс, нарушение обмена катехоламинов, мембранопатии и ферментопатии кардиомиоцитов сопровождаются изменениями на ЭКГ, появлением нарушений ритма сердца и проводимости. Изменения на ЭКГ касаются, в основном, конечной части желудочкового комплекса: смещение книзу сегмента ST, инверсия T, иногда изменение вольтажа QRS.

И.М. Воронцов и соавторы (1982) для диагностики дистрофического поражения миокарда рекомендуют пользоваться следующими критериями:

1) развитие картины поражения миокарда: а) в непосредственной связи с острыми расстройствами жизненно важных функций — дыхания, питания, электролитного обеспечения или б) в определенной связи с заболеваниями или состояниями, вызывающими метаболические нарушения в миокарде, его функциональную перегрузку;

2) наличие положительной динамики: а) при лечении основного заболевания, восстановлении функций пораженных органов, коррекции обмена веществ, б) при уменьшении физической нагрузки, в) при проведении кардиотрофической терапии и функциональных проб с кардиотрофическими средствами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Клинико-инструментальные признаки миокардиодистрофии малоспецифичны, что в значительной мере затрудняет проведение дифференциальной диагностики этого заболевания. Наиболее часто возникает необходимость дифференциальной диагностики миокардиодистрофии от неревматического кардита и кардиомиопатий (*табл. 46*).

ЛЕЧЕНИЕ. В стационарном лечении нуждаются только больные миокардиодистрофией с выраженной тяжестью основного заболевания, которая определяет степень двигательной активности ребенка. При отсутствии противопоказаний ребенок должен с первых дней заниматься лечебной гимнастикой, которая нормализует соотношение процессов возбуждения и торможения, оказывает стимулирующее и нормализующее влияние на трофику мышцы сердца. Расширение двигательной активности осуществляется под контролем проб, адекватных функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы больного.

Лечение миокардиодистрофии должно быть направлено прежде всего на устранение вызвавших их причин. Залогом успешного патогенетического лечения является своевременное прекращение патологических влияний на миокард (лечение основного заболевания, устранение избыточной физической нагрузки и других факторов).

Особое место в лечении больных миокардиодистрофией занимают препараты кардиотрофического действия. Назначают средства, нормализующие метаболические процессы (рибоксин, фосфаден, панангин, аспаркам). Предшественником АТФ, свободно проникающим в клетку и практически лишенным токсических свойств, является рибоксин. Он обладает положительным инотропным действием, участвует в синтезе нуклеотидов, стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Сократительная функция миокарда улучшается при применении препа-

Дифференциальная диагностика воспалительных и невоспалительных поражений миокарда

Признаки	Неревматический кардит	Миокардиодистрофия	Кардиомиопатия
Наличие фонового заболевания	Не характерно	Характерно	Не характерно
Усугубление признаков поражения сердечно-сосудистой системы в период обострения основного заболевания	Определенной зависимости нет	Четкая зависимость	Прямой зависимости нет
Тахикардия	Характерна „*“	Не характерна	Характерна в фазе декомпенсации
Смещение границ сердечной тупости	Характерно	Не характерно	Выражено
Систолический шум	Над верхушкой	Над верхушкой и в точке Боткина—Эрба	Над верхушкой и в четвертом межреберье слева шумы разные по тембру и характеру (в зависимости от вида кардиомиопатии)
Стойкий диастолический шум	Может быть	Не характерен	Выражен
Стойкое нарушение ритма	Характерно	Не характерно	Не характерно
Нарушение функции проводимости	Характерно	Не характерно	Может быть
Желудочковая форма пароксизмальной тахикардии	Возможна	Не характерна	Может быть
Мерцание и трепетание предсердий	Может быть	Не характерно	Может быть
Деформация грудной клетки в прекардиальной области	Может быть выражена при хроническом течении процесса, развившегося в раннем возрасте	Нет	Выражена
Рентгенологические:			
увеличение тени сердца	Характерно	Не характерно	Выражено
конфигурация сердца	Изменена, в основном при подостром течении процесса	Не изменена	Изменена
характер легочного рисунка	Усиление при остром кардите	Не изменен « * »	Без особенностей

Признаки	Неревматический кардит	Миокардиодистрофия	Кардиомиопатия
Эхокардиографические:			
снижение сократительной способности миокарда в покое	Выражено	Может быть	Выражено
снижение сократительной способности миокарда после нагрузки	Выражено	Характерно	Выражено
увеличение размеров камер сердца	Определяется	Не определяется	Выражено (в зависимости от вида кардиомиопатии)
Деформация клапанов сердца	Может быть	Нет	Не развивается
Нарушение гемодинамики	Характерно	Может быть только при острой миокардиодистрофии с НК-IIA	Нарастает постепенно
Острофазовые показатели или иммунологические сдвиги при исследовании крови	Характерны	Не характерны	Не характерны

рата внутрь по 0,003—0,005 г на 1 кг массы тела 3 раза в день в течение 3—4 недель. Изредка наблюдаются побочные аллергические реакции в виде зуда и гиперемии кожи. Фрагментом АТФ, входящим в состав ряда коферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, является фосфаден. Он способствует увеличению силы сокращений мышцы сердца, что является следствием улучшения ее трофики и накопления энергии. В результате образования аденозина происходит также урежение ритма сердца. Назначают фосфаден внутрь по 1 мг на 1 кг массы тела детям до 6 лет 2 раза в сутки, старше 6 лет — 3 раза в сутки независимо от приема пищи или внутримышечно в виде 2%-го раствора по 0,025 г на 1 кг массы тела 2-3 раза в сутки.

При миокардиодистрофии весьма эффективным является назначение 20%-го раствора карнитина хлорида: до 6 лет — по 14 капель, старше 6 лет — по 25—40 капель 2—3 раза в сутки в течение 3—4 недель. Показано также назначение милдроната, который улучшает метаболические процессы и оказывает кардиопротективное действие. Препарат назначают внутривенно по 2—5 мл 10%-го раствора 1 раз в сутки в течение 5—7 дней, а затем продолжают принимать перорально по 250 мг 1—3 раза в сутки в течение 2—3 недель.

Наряду с этим проводится коррекция нарушений сердечной деятельности (лечение сердечной недостаточности, аритмии).

При часто встречающейся интоксикационной (тонзиллогенной) форме миокардиодистрофии проводят мероприятия, направленные на устранение источника тонзиллогенной интоксикации. Показана тонзиллэктомия, после которой ребенок должен находиться под наблюдением врача. Ему назначают средства кардиотрофического и вегетотропного действия.

ВЕГЕТАТИВНЫЕ ДИСФУНКЦИИ

Вегетативная дисфункция (ВД) — это одна из наиболее частых патологий детского возраста. Они встречаются у 20% в общей популяции детского населения.

В течение длительного времени вегетативные нарушения обозначались многочисленными терминами, например, «вегетативно-сосудистая дистония», «нейроциркуляторная дистопия», «вегетативный невроз», «дизвегетоз», «вегетативная дисрегуляция» и др. Причем часто эти термины употреблялись как синонимы. Однако для обозначения функциональных нарушений вегетативной нервной системы наиболее оправданным и удачным является термин «вегетативная дисфункция», поскольку, согласно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» десятого пересмотра (МКБ-10, Женева, 1995), которая рекомендована ВОЗ в настоящее время, понятие «дистония» употребляется для обозначения различных нарушений мышечного тонуса. Поэтому использование термина «дистония» в другом значении внесет дополнительную терминологическую путаницу.

При этом четко очерченная клиническая картина и общность патогенетических механизмов, приводящих к вегетативным нарушениям, позволяют выделить их в самостоятельную нозологическую форму. Это соответствует Международной классификации болезней десятого пересмотра.

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ. Это заболевание организма, характеризующееся симптомокомплексом расстройств психоэмоциональной, сенсомоторной и вегетативной активности, связанное с надсегментарными и сегментарными нарушениями вегетативной регуляции деятельности различных органов и систем.

ЭТИОЛОГИЯ. У каждого ребенка, как правило, имеется несколько факторов, способных играть роль причинных, предрасполагающих, провоцирующих:

- 1) наследственные (особенности ВНС, нарушение чувствительности рецепторов и др.);
- 2) неблагоприятное течение беременности и родов;
- 3) повреждение ЦНС (инфекции, опухоли, травмы и др.);
- 4) психоэмоциональное напряжение, неврозы;

- 5) гормональный дисбаланс;
- 6) острые и хронические инфекционные заболевания, соматические заболевания, хронические очаги инфекции.

Наследственно-конституциональные особенности деятельности ВНС у детей подтверждаются семейной отягощенностью по ВД и являются одним из важнейших этиологических и предрасполагающих факторов. Считают, что детям передается от родителей тип реагирования ВНС на неспецифический стресс.

Неблагоприятное течение беременности и родов следует считать одним из основных причинных и предрасполагающих факторов ВД. Почти 80—90% детей с ВД родились в результате быстрых, стремительных, реже — затяжных родов, с применением различных видов родовспоможения.

Унаследованный тип реагирования ВНС на стресс и неблагоприятное течение родов в генезе ВД у детей можно объединить с той позицией, что первичный сигнал к началу родов исходит от нервной системы плода. Тогда наследственно обусловленная структура вегетативного реагирования при ВСД приобретает ведущее значение, а средовые факторы (внутричерепная гипертензия, очаги инфекции и др.) ее провоцируют и усугубляют. Необходимо помнить и о приобретенных повреждениях ЦНС, ведущих к развитию синдрома ВД у детей: закрытые и открытые травмы черепа, инфекции, опухоли, интоксикации и др.

Психоэмоциональное напряжение у детей, связанное с неблагоприятной обстановкой дома (психологическая несовместимость членов семьи, злоупотребление алкоголем, неправильное воспитание — жестокость, гипо- или гиперопека), в школе (конфликты с учителями, товарищами), умственным переутомлением и специфическими личностными особенностями, может быть причиной развития неврозов и ВД у детей.

Физические, умственные и социальные стрессоры необходимы для поддержания здоровья, если их сила не превышает определенного индивидуального уровня. Эта стимуляция (ell- stress), необходимая каждому организму, вносит в жизнь импульс и предотвращает ухудшение умственных и физических функций. При хроническом эмоциональном стрессе нарушается взаимодействие между эмоциональными и вегетативными проявлениями, что приводит к возникновению ВД. В реализации стрессовых ситуаций имеют значение характерологические особенности ребенка, конституциональная предрасположенность, органические изменения в головном мозге. Своеобразие семейной ситуации сказывается и на резистентное™ ребенка к психологическому стрессу.

Гормональный дисбаланс в организме, который может быть связан с пре- и пубертатными периодами, врожденными и приобретенными заболеваниями желез внутренней секреции и другими факторами, вызывает или усиливает вегетативную дисфункцию. В большинстве случаев у детей с ВД в пре- и пубертатном периодах есть один указанный этиологический фактор или более.

К другим факторам, провоцирующим ВД, относятся гиподинамия, чрезмерные физические нагрузки, оперативные вмешательства и наркоз, неблагоприятные или резко меняющиеся метеорологические условия, аллергия и т.д.

Все перечисленное выше касалось факторов, повреждающих надсегментарные структуры.

Сегментарные вегетативные нарушения у детей, связанные с опухолями, выраженным остеохондрозом, инфекцией (ганглиониты, соляриты, трунциты), возникают относительно редко.

На практике педиатр намного чаще сталкивается с относительно легкими, долго не замечаемыми изменениями. Это относится, в частности, к повреждениям шейного отдела позвоночника, приводящим к ишемии в бассейне позвоночных артерий, кровоснабжающих ствол мозга, гипоталамус, затылочные доли (синдром *a. vertebralis*). Травматические повреждения межпозвоночных дисков могут быть у детей с нетяжелой! родовой травмой. В дальнейшем в месте CIV—CVI необычно рано развивается «травматический шейный остеохондроз». При повреждении *a. vertebralis* кровоснабжение мозга идет через коллатерали из бассейна сонной артерии. По мере взросления ребенка такого ретроградного кровотока оказывается недостаточно, что способствует возникновению ишемии мозга.

В зависимости от этиологического фактора, являющегося причиной возникновения вегетативных дисфункций, различают:

- ювенильную ВД, обусловленную гормональным дисбалансом в пре- и пубертатном периодах детства;
- стресс-эмоциональную ВД, связанную с психоэмоциональным напряжением, острым и хроническим стрессами;
- интоксикационную ВД, обусловленную воздействием очагов хронической инфекции, соматических и инфекционных заболеваний на вегетативные структуры, регулирующие сердечную деятельность;
- перинатально-обусловленную, вызванную неблагоприятным течением беременности и родов;
- идиопатическую ВД; этот диагноз выставляется, если не удастся установить причину заболевания.

Необходимость такого подразделения ВД диктуется тем, что устранение причины является ведущим моментом лечения ВД.

ПАТОГЕНЕЗ. В патогенезе надсегментарных вегетативных нарушений еще много неясного. Речь идет о дисфункции в интегративных системах мозга, осуществляющих взаимодействие многих функциональных систем организма.

Ниже представлена рабочая схема патогенеза ВД (*рис. 37*). Видно," что к нарушению функции надсегментарных вегетативных центров приводят врожденные (наследственная предрасположенность к ВД, неблагоприятное течение беременности и родов, пороки развития ЦНС и желез внутренней-секреции и др.) и приобретенные (психоэмоциональное напряжение, хронические заболевания и очаги инфекции, гормональный дисбаланс и др.) факторы. Гипоксические повреждения головного мозга; сопровождаются нарушением межполушарных взаимоотношений, формированием внутричерепной гипертензии в области III желудочка. Наследственный фактор также во многом определяет особенности структуры и функции гипоталамуса и других образований. Психоэмоциональное напряжение нарушает функционирование лимбико-ретикулярного ком-



Рис. 37. Схема патогенеза вегетативных дисфункций у детей

плекса, где локализуются психические и вегетативные центры. В результате перечисленных воздействий нарушается интегративная функция ВНС.

Следовательно, этиологические факторы могут приводить к повреждениям ВНС на органном, клеточном, тканевом и мембранном, внутриклеточном (ультраструктурном и молекулярном) уровнях, что и составляет морфологический субстрат вегетативной дисфункции и психологических отклонений (психовегетативного синдрома).

Вегетативная дисфункция выражается в изменении вегетативной реактивности и обеспечения, что, в свою очередь, вызывает нарушения обмена веществ (гиперхолестеринемию, диспротеинемию, гипер- и гипогликемию и др.), свертывающей системы крови и фибринолиза. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что под контролем гипоталамуса находятся процессы эритро-, гранулоцито- и лимфопоэза, а также процессы иммуногенеза. Показано, что раздражение симпатических структур стимулирует продукцию антител; механизм регуляции остается неясным.

В результате вегетативной дисфункции нарушается иннервация внутренних органов, что обуславливает дискинезии желудочно-кишечного тракта, дисрегуляторные кардиопатии (аритмии, блокады), сосудистые дисфункции (по гипо- и гипертензивному типу) и т.д. При повреждении и раздражении структур ВНС в различных органах возникают стереотипные морфологические изменения (спазм сосудов, дистрофия), связанные с выделением медиаторов (норадреналин, ацетилхолин, серотонин), гормонов коры надпочечников, биологически активных веществ (полипептиды, простагландины). Эти гуморальные изменения, в свою очередь, усугубляют вегетативный дисбаланс.

Биохимические сдвиги как результат вегетативных нарушений играют важную роль в генезе большинства кардиальных и экстракардиальных симптомов ВД. Таким образом, у человека гуморальная регуляция подчинена нервной и составляет с ней единую систему нейрогуморальных взаимоотношений.

Согласно ведущим механизмам патогенеза вегетативная дисфункция — это самостоятельное заболевание, которое имеет полиэтиологическую природу, объединяет три ведущих синдрома (психовегетативный, вегетососудисто-трофический и синдром прогрессирующей вегетативной недостаточности) и клинически включает патологию сердца, сосудистой циркуляции, неврологические и трофические нарушения и расстройства адаптации.

Патогенез сегментарных вегетативных нарушений при родовом повреждении спинного мозга сводится к следующему. Вертебральная артерия оплетена густой сетью симпатических нервных волокон, в ее стенках имеются рецепторные образования, сходные с таковыми в каротидном синусе. Их раздражение приводит к нарушению вегетативной иннервации этого сосудистого региона. Гипоталамические нарушения могут быть вторичными и связаны с расстройством кровообращения в вертебробазилярном бассейне. По наблюдениям А.М. Вейна, у взрослых вертебробазилярная сосудистая недостаточность является частым патогенетическим фактором ВД; вполне реально предположить, что корни заболевания уходят в детство.

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Многообразие клинических проявлений, различный уровень вегетативных нарушений и многочисленность этиологических факторов, вызывающих заболевание, требуют выделения отдельных классификационных групп в данной патологии. Это необходимо для их адекватной и индивидуализированной терапии, а также для установления прогноза заболевания. В связи с этим в зависимости от клинических особенностей и ведущих патогенетических механизмов предложена классификация, утвержденная на 10-м съезде педиатров Украины (1999), согласно которой вегетативные дисфункции у детей подразделяют на 4 группы (*табл. 47*):

- 1) нейроциркуляторная дисфункция (НЦД);
- 2) вегетативно-сосудистая дисфункция (ВСД);
- 3) вегетативно-висцеральная дисфункция (ВВД);
- 4) пароксизмальная вегетативная недостаточность (ПВН).

>

В зависимости от уровня поражения вегетативной нервной системы различают: надсегментарный (церебральный), сегментарный (периферический) уровни, а также сочетанные вегетативные повреждения.

Характеризуя клиническое течение вегетативных дисфункций, выделяют фазу заболевания. Различают фазу клинических проявлений и фазу ремиссии.

Для полной характеристики течения вегетативных дисфункций у детей применяют показатели, характеризующие вегетативный гомеостаз, — исходный вегетативный тонус, вегетативную реактивность и вегетативную обеспеченность.

Таблица 47

Классификация вегетативных дисфункций у детей (В.Г. Майданник и соавторы, 1999)

Клинико-патогенетическая форма	Уровень поражения	Характеристика вегетативного гомеостаза
Нейроциркуляторная дисфункция	Надсегментарный	А. Исходный вегетативный тонус (амфотония, ваготония, симпатикотония)
Вегетативно-сосудистая дисфункция	Сегментарный	Б. Вегетативная реактивность (нормальная, гиперсимпатикотоническая, асимпатикотоническая, астеносимпатикотоническая, гипердиастолическая)
Вегетативно-висцеральная дисфункция		
Пароксизмальная вегетативная недостаточность		В. Вегетативная обеспеченность (нормальная, недостаточная, избыточная)

Нейроциркуляторная дисфункция. Это клинико-патогенетическая форма вегетативной патологии, обусловленная наследственной неполноценностью аппарата, регулирующего сосудистый тонус, прежде всего — церебральных сосудов.

Считают, что заболевание обусловлено ангиодистонией и в его основе лежит наследственная неполноценность сосудов, обусловленная нарушением функциональной активности альфа- и бета-адренорецепторов и их чувствительности к биологически активным веществам. При этом, как известно, альфа-адренорецепторы преимущественно сужают сосуды внутренних органов, в том числе и головного мозга, повышают артериальное давление, но расширяют коронарные сосуды. Бета-адренорецепторы вызывают расширение сосудов головного мозга, понижают артериальное давление и повышают тонус миокарда. Физиологические и клинические исследования свидетельствуют о том, что у одних людей заметнее влияние альфа-адренорецепторов, а у других — бета-адренорецепторов. Поэтому совершенно ясно, что клинические проявления при нарушениях функциональной активности указанных адренорецепторов будут разными.

При нейроциркуляторной дисфункции наблюдается, прежде всего, нарушение тонуса мозговых сосудов, преобладает гипертонический тип реоэнцефалограммы с признаками нарушения венозного оттока. У этих больных сосуды головного мозга более чувствительны к психоэмоциональному стрессу. Кроме того, у больных с нейроциркуляторной дисфункцией наблюдаются выраженные сосудистые изменения микроциркуляторного русла в виде уменьшения артериоловеноулярного коэффициента до $1/3$ — $1/5$ и миандрической извитости венул, а также наличие сосудистых клубочков. Следовательно, можно утверждать, что для нейроциркуляторной дисфункции характерно повышение регионарно-церебрального давления с нарушениями венозного оттока и микроциркуляции (расширение венул, их извитость и образование клубочков).

Клиническая симптоматика при нейроциркуляторной дисфункции обусловлена нарушением регионарной микроциркуляции с преобладанием симптомов церебральной ангиодистонии, что приводит к функциональным неврологическим нарушениям вследствие ишемии мозга. У больных довольно часто наблюдаются психоэмоциональные расстройства и нередко отмечается поражение гипоталамической зоны.

Основные клинические проявления нейроциркуляторной дисфункции сводятся к совокупности следующих признаков (*табл. 48*):

1) упорные головные боли, головокружения, длительные боли в области сердца, обусловленные нарушениями церебрального кровотока и недостаточностью тонуса вен. Характерная особенность цефалгий у детей с нейроциркуляторной дисфункцией — усиление ее при воздействии факторов, затрудняющих венозный отток. Такие цефалгий усиливаются в утренние часы после ночного сна, при натуживании, приступах кашля, свешивании головы с кровати;

2) функциональные изменения со стороны нервной системы и психоэмоциональные расстройства (психоэмоциональная неустойчивость, мнительность, склонность к навязчивым состояниям и тревогам и др.);

3) проявления синдрома дизадаптации (вялость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности, неадекватность к физическим нагрузкам, метеочувствительность, повышенная чувствительность к гипоксии и др.);

4) нарушения функции гипоталамической области (нарушения терморегуляции, ожирение и др.);

5) признаки нарушения транкапиллярного обмена (отечность лица, конечностей, полиартралгии и др.).

При этом отсутствуют признаки нарушения сердечной деятельности (аритмии, блокады сердца, гипертрофии миокарда и др.).

Вегетативно-сосудистая дисфункция. Это клинико-патогенетическая форма вегетативных дисфункций, клинические проявления которой связаны с нарушениями нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности и системного кровообращения в результате функционального повреждения вегетативных структур различного уровня.

При вегетативно-сосудистой дисфункции патологический процесс наиболее отчетливо представлен именно сердечно-сосудистой дисфунк-

Клинические проявления и патофизиологическая сущность нейроциркуляторной дисфункции у детей

Синдром и основные клинические проявления	Патофизиологическая сущность нарушений
Нейроциркуляторный синдром: упорные головные боли головокружения кардиалгии	Нарушения церебрального кровотока и недостаточность тонуса вен, затруднение венозного оттока
Психозомоциональные расстройства (психозомоциональная неустойчи- вость, мнительность, склонность к навязчивым состояниям, тревоге и др.)	Расстройства нормального взаимо- отношения между корой головного мозга и подкорковыми образова- ниями
Синдром дизадаптации: вялость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности, неадекватность к физическим на- грузкам, метеочувствительность, повышенная чувствительность к гипоксии и др.	Истощение резерва адаптации, общая энергетическая недостаточность с нарушением биоритмики организма
Гипоталамической синдром: нарушения терморегуляции, ожирение, нарушение сна и др.	Нарушение функции гипоталамиче- ской области
Синдром нарушения транскapил- лярного обмена: отечность лица, конечностей, полиартралгии и др.	Повышение периферического венозного давления, нарушение капиллярного кровообращения и внутритканевого давления

цией. В зависимости от ведущего симптомокомплекса выделяют преимущественно дизрегуляцию по кардиальному (дизрегуляторные кардиопатии) либо васкулярному типу (с гипертензией или гипотензией). При этой форме вегетативной патологии на первый план выступают клинические симптомы нарушения сердечной деятельности, тогда как сосудистые явления вторичны.

В клинической картине вегетативно-сосудистой дисфункции преобладают функциональные кардиопатии, для которых характерно наличие аритмий (экстрасистолия, тахикардия, нередко пароксизмальная), антио-вентрикулярных блокад, синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта, изменений на ЭКГ функционального характера. Изменения артериального давления нестойкие, характерна его лабильность. Психовегетативный синдром не является характерным для этой формы вегетативной дисфункции (табл. 49).

Вегетативно-висцеральная дисфункция — это клинико-патогенетическая форма вегетативных дисфункций, связанная с нарушением вегета-

Клинические проявления и патофизиологическая сущность вегетативно-сосудистой дисфункции у детей

Синдром и основные
клинические проявления

Патофизиологическая сущность
нарушений

Синдром нарушения функции возбудимости миокарда:
тахи-, брадикардия, экстрасистолия, ускорение атриовентрикулярной проводимости, замедление внутрижелудочковой проводимости

Нарушение возбудимости корковых структур, глубоких вегетативных отделов мозга, нейросекреции, гормональных отклонений, реципрокных нарушений между СНС и ПСНС

Гиперкинетический синдром:
артериальная гипертензия, повышение ударного объема крови

Активация симпатоадреналовой системы, гормонов гипофиза, коры надпочечников

Синдром сократительной дисфункции миокарда:
неприятные ощущения в области сердца, одышка при физической нагрузке, артериальная гипотензия

Нарушение функции усиливающего нерва (по И.П. Павлову). Повышение конечного диастолического давления с нарушением расслабления миокарда

Синдром тонической дисфункции миокарда:
пролапсы клапанов сердца, нарушение тоничности папиллярных и хордальных мышц сердца

Нарушение реципрокных взаимоотношений СНС и ПСНС, изменение тоничности сердечной мышцы

Миокардиальный (миокардиодистрофический) синдром:
упорные кардиалгии, усиливающиеся при физической нагрузке, признаки нарушений реполяризации

Изменения мембранного потенциала и каналов ионного транспорта, снижение ударного объема крови

тивной регуляции внутренних органов в результате функциональных нарушений в вегетативных структурах различного уровня.

Клинические проявления вегетативно-висцеральной дисфункции определяются нарушениями функций пищеварительного канала, мочевого пузыря, дыхания и т.д. Наиболее частыми проявлениями вегетативно-висцеральной дисфункции являются дискинезии желчевыводящих путей, дискинезии пищеварительного канала, микционная недостаточность (нейрогенный мочевой пузырь, дневной и ночной энурез и др.), ваготонический (холинэргический) тип бронхиальной астмы и др.

При обследовании детей с вегетативными дисфункциями в 25—30% случаев отмечаются патологические проявления со стороны органов дыхания. Наиболее часты жалобы на неудовлетворенность вдохом, чувство нехватки воздуха, скованность дыхания, одышку. Дыхательные нарушения в большинстве случаев сопровождаются неприятными аффективными нарушениями. К характерным чертам дыхания детей с вегетативными

дисфункциями относится углубление вдоха при неполном выдохе или редкий форсированный вдох с длинным шумным выдохом. Часто дети на фоне обычного дыхания делают глубокие шумные вздохи, имеющие в ряде случаев навязчивый характер. Наиболее многочисленны эти жалобы у детей с парасимпатической направленностью вегетативной дисфункции. Вместе с тем, внезапная одышка во время умеренной физической нагрузки, приступы пароксизмального невротического кашля (спазматический вагусный кашель) при эмоциональных переживаниях подтверждают психогенное происхождение данных дыхательных нарушений.

У детей с вегетативными дисфункциями возможны приступы одышки по ночам — псевдоастма, чувство нехватки воздуха («удушье») при волнении. Некоторые исследователи выделяют эти нарушения дыхания как один из вариантов бронхиальной астмы, связанный с вегетативной дисфункцией. Считают, что этот вариант бронхиальной астмы обусловлен ваготоническим (холинэргическим) дисбалансом и измененной реактивностью бронхов.

Особенно часто ощущение удушья бывает при пароксизмальном типе течения вегетативной дисфункции и сопровождается переживанием витального страха. Ощущение нехватки воздуха и заложенности в груди возникает у больных детей в определенные часы (после пробуждения, при засыпании, в ночные часы), связано с колебаниями настроения, с прохождением атмосферных фронтов. Невозможность совершить полный глубокий вдох, необходимость в котором испытывают время от времени больные дети, тяжело переносится, воспринимается как свидетельство тяжелого заболевания легких; чаще встречается при маскированной депрессии. Характерным признаком являются пароксизмы частого поверхностного дыхания грудного типа с быстрой сменой вдоха выдохом, с невозможностью длительной задержки дыхания (укорочена в 2—3 раза против нормы 5—60 с). Приступы психогенной одышки нередко сочетаются с кардиалгиями, ощущениями сердцебиения, что сопровождается чувством тревоги, беспокойства. Все дыхательные нарушения у детей выявляются на фоне угнетенного настроения, тревоги, страха смерти от удушья. Приступы мнимой астмы сопровождаются специфическим шумовым оформлением: дыхание стонущего характера, вздохи, оханье, свистящий вдох и шумный выдох, в то же время в легких каких-либо хрипов не выслушивается. Дыхательные движения при псевдоастматическом приступе учащаются до 50—60 в минуту, при этом непосредственным поводом могут быть любое волнение, неприятный разговор и т.п.

Гипервентиляционные нарушения сочетаются со слабостью и общим недомоганием. Дети жалуются на судорожные сведения в пальцах рук, икроножных мышцах, неприятные ощущения (парестезии) в различных частях тела. После приступа псевдоастмы у больных отмечаются общая слабость, сонливость, приступы икоты и зевоты. При сборе анамнеза у детей с дыхательными нарушениями довольно часто выясняется факт перенесенного страха смерти от удушья (или они наблюдали дыхательные нарушения у родственников и т.п.), что способствовало невротической фиксации.

Клиническими особенностями этого варианта бронхиальной астмы являются:

- 1) нарушения бронхиальной проходимости преимущественно на уровне крупных и средних бронхов;
- 2) бронхорея;
- 3) высокая эффективность холинолитических препаратов;
- 4) системные проявления ваготонии (мраморность кожи, гипергидроз ладоней, гемодинамические расстройства и др.), высокое содержание в крови ацетилхолина, снижение активности сывороточной холинэстеразы, повышение в крови и моче циклического гуанозиммонофосфата.

Часто у детей с вегетативными дисфункциями, особенно с астеническими чертами, отмечается учащенная зевота, носящая навязчивый характер, но преодолеть эту серию зевательных движений ребенку очень трудно, они оканчиваются спонтанно. У детей с дыхательными нарушениями при вегетативных дисфункциях в анамнезе нередки астматический бронхит, частые респираторно-вирусные инфекции.

Со стороны пищеварительной системы при вегетативно-висцеральной дисфункции наиболее характерными являются жалобы для детей с ваготонической направленностью вегетативного тонуса. Самые частые жалобы — на тошноту, боль в животе, рвоту, изжогу, дискинетические проявления в виде запора или необъяснимого поноса.

Обращает на себя внимание повышенное слюноотделение, реже оно бывает сниженным. Тошнота и рвота у детей — частые соматовегетативные проявления эмоциональных переживаний. Возникнув однажды после острой психогении (испуга), эти симптомы закрепляются и затем упорно повторяются в ответ на стрессовые нагрузки. У маленьких детей частые срыгивания и рвота могут быть проявлением желудочно-кишечной дискинезии, в частности, пилороспазма, усиленной моторики кишечника, в более старшем возрасте — результатом кардиоспазма.

Болевые ощущения в области живота у детей с вегетативно-висцеральной дисфункцией — частый и характерный симптом, занимающий второе место после головных болей. Длительные болевые ощущения менее характерны для детского возраста, нежели эпизоды кратковременных, нередко довольно сильных абдоминальных кризов, чаще отмечаемых в возрасте до 10 лет. Во время такого приступа ребенок бледнеет, прекращает игру или просыпается с плачем, точно локализовать болевые ощущения, как правило, не может. Приступы абдоминалгий имеют яркую вегетативную окраску, преимущественно парасимпатической направленности.

Среди других вегетативных признаков следует отметить ощущение кома в горле, болевые ощущения за грудиной, связанные со спастическими сокращениями мышц глотки и пищевода, что нередко отмечается у невротичных детей.

С возрастом можно проследить определенную динамику жалоб: в первый год жизни — это чаще всего срыгивания, колики; в 1—3 года — запор или понос; в 3—8 лет — эпизодическая рвота; в 6—12 лет — боль в животе приступообразного характера, дискинезии желчевыводящих путей.

Со стороны мочевой системы при вегетативно-висцеральной дисфункции наблюдаются различные нейрогенные расстройства мочевого пузыря (по гипер- или гипорефлекторному типу), что клинически проявляется нарушениями мочеиспускания и энурезом.

Следует отметить, что течение нейроциркуляторной, вегетативно-сосудистой и вегетативно-висцеральной дисфункций, как правило, перманентное. Прогрессирующая вегетативная недостаточность характеризуется пароксизмами, и поскольку это требует иного подхода к лечению, имеется необходимость выделить ее в отдельную форму вегетативной патологии.

Пароксизмальная вегетативная недостаточность. Это клинико-патогенетическая форма вегетативных дисфункций, характеризующаяся вегетативными кризами (пароксизмами), которые являются результатом перенапряжения вегетативной нервной системы и срыва адаптационных процессов, наиболее тяжелым проявлением дизрегуляции.

В англо-американской литературе их называют «паническими атаками». Этот термин подчеркивает ведущую роль вегетативных и эмоционально-аффективных расстройств в клинической картине криза.

На фоне латентных или перманентных проявлений вегетативных дисфункций у детей возможны вегетативные кризы (пароксизмы), которые провоцируются эмоциональным, умственным или физическим перенапряжением, изменением погодных условий, реже возникают без видимых причин. Продолжительность пароксизмов — от нескольких минут до нескольких часов.

В основе патогенеза вегетативных пароксизмов ведущая роль принадлежит недостаточности парасимпатической системы, то есть у некоторых больных кризы вызываются неспособностью поддерживать парасимпатическое доминирование. При этом возникают признаки гиперактивности симпатического звена вегетативной нервной системы, которые связаны с повышенной чувствительностью постсинаптических альфа- и бета-адренорецепторов.

Важное значение в возникновении вегетативных кризов имеют центральные механизмы. В частности, показано, что при действии этиологических факторов повышается активность норадренергических структур ствола мозга (таких, как locus coeruleus, гиппокамп и др.), которые вызывают тревожное состояние и поведение, придают вегетативному кризу эмоционально-аффективные черты. Кроме того, у больных наблюдается повышенная чувствительность хеморецепторных зон ствола мозга к резким изменениям рН.

Активация норадренергических структур сопровождается повышением уровня адреналина и норадреналина, что, по-видимому, приводит к включению комплекса биохимических факторов, которые имеют значение в патогенезе пароксизмальной вегетативной недостаточности. Так, в момент возникновения криза и межкризовый период наблюдается увеличение соотношения лактат : пируват и рН. Накопление лактата может приводить к: 1) снижению ионизированного кальция на поверхности мембран; 2) стимуляции норадренергических центров в

мозгу; 3) гиперчувствительности центральных хеморецепторов. Считают, что увеличение уровня лактата повышает содержание пролактина, соматотропного гормона и кортизола, а также вызывает гипервентиляцию и комплекс биохимических изменений, характерных для респираторного алкалоза (повышение HCO_3^- , pH, снижение P_{CO_2} , уровня кальция и фосфора).

Кроме того, согласно проведенным исследованиям, накопление лактата обуславливает патологическую интерорецепцию с возникновением ощущения страха, тревоги, неопределенности.

Сложность патогенетических механизмов обуславливает системность и полиморфность клинических проявлений поражения разных органов и систем во время вегетативного криза. Поэтому в клинической практике пароксизмальная вегетативная недостаточность может проявляться 3 типами вегетативных кризов.

Пароксизмальная вегетативная недостаточность может иметь генерализованный или локальный характер.

Генерализованные вегетативные кризы могут быть: а) вагоинсулярными, б) симпатико-адреналовыми и в) смешанными.

Симпатико-адреналовый криз встречается значительно чаще в детском возрасте и начинается внезапно, без предвестников, и сопровождается повышением артериального давления, резкой тахикардией, вплоть до пароксизмальной, гипертермией, похолоданием конечностей, ознобом, неприятными ощущениями или болью в области сердца, чувством страха и тревогой, расширением зрачков, замедлением перистальтики кишечника, полиурией.

Вагоинсулярный криз начинается с предвестников в виде вялости, разбитости, тревожного настроения. При вагоинсулярном кризе наблюдаются приступы бронхиальной астмы или удушья, обильной потливости, имеются гипертермии, боли в животе с тошнотой и рвотой, возможны спазм гортани, мигренеподобная головная боль, снижение артериального давления, вплоть до обмороков, брадикардия (или тахикардия при выходе из криза), аллергическая сыпь и отеки Квинке. В крови повышено содержание ацетилхолина и гистамина. Вестибуловегетативный характер кризов обусловлен связями между вестибулярными и вагальными ядрами.

Смешанные кризы характеризуются признаками как симпатико-адреналовых, так и вагоинсулярных кризов. Иногда наблюдается сменяемость клинических симптомов. Чаще характер кризов соответствует исходному вегетативному тону (95% случаев) и является следствием срыва адаптационных процессов, проявлением дисрегуляции. Однако у ваготоников возможны и симпатико-адреналовые кризы, а у симпатикотоников — вагоинсулярные. Согласно современным взглядам на функционирование ВНС, при исходном гипертонусе одной, например, симпатической системы парасимпатическая также повышает уровень функционирования, чтобы уменьшить тонус симпатикуса. Если компенсация становится избыточной и возникает дисрегуляция, то возможен вегетативный пароксизм с признаками дисфункции обеих систем.

Дифференциально-диагностические признаки симпатико-адреналового и вагоинсулярного кризов у детей представлены в таблице 50.

Основные клинические признаки симпатико-адреналового и вагоинсулярного кризов у детей

Признаки	Симпатико-адреналовый криз	Вагоинсулярный криз
Частота встречаемости	Часто	Реже
Наличие предвестников	Отсутствуют, начало внезапное	Имеются (вялость, разбитость, тревога)
Частота пульса	Резкая тахикардия	Бради- или тахикардия
Артериальное давление	Повышено	Снижено
Приступы удушья	Отсутствуют	Могут быть
Потливость	Не выражена	Обильная
Озноб, похолодание конечностей	Имеются	Отсутствуют
Болевые ощущения	В области сердца	Головные боли, боли в животе

Локальные проявления пароксизмальной вегетативной недостаточности наблюдаются в виде краниocereбрального, кардиального, абдоминального, дыхательного синдромов.

Для диагностики пароксизмальной вегетативной недостаточности используют следующие основные критерии:

1) повторяемость пароксизмов (не менее трех на протяжении трех недель в ситуациях, которые не связаны со значительными физическими нагрузками или другими ситуациями, которые угрожают жизни, под действием каких-либо веществ и не обусловлены соматическими заболеваниями);

2) наличие четырех из 12 перечисленных ниже полисистемных вегетативных симптомов и эмоционально-аффективных расстройств: пульсации, сильное сердцебиение, учащенный пульс; потливость; озноб, тремор; ощущение нехватки воздуха, одышка; затруднение дыхания, удушье; боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки; тошнота или абдоминальный дискомфорт; ощущение головокружения, неустойчивость, легкость в голове или предобморочное состояние; ощущение дереализации, деперсонализации; страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок, страх смерти; ощущение онемения или покалывания (парестезии); волны жара и холода;

3) исключение наличия других соматических и психических заболеваний.

Таким образом, для диагностики пароксизмальной вегетативной недостаточности необходимые критерии диагностики включают в себя:

1) пароксизмальность;

2) полисистемные вегетативные симптомы;

3) эмоционально-аффективные расстройства, выраженность которых может колебаться от «ощущения дискомфорта» до «паники».

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Для дифференциальной диагностики первичной артериальной гипертензии (ПАГ) и гипертензивного типа вегетативно-сосудистой дисфункции используют следующие признаки (табл. 51).

При дифференциальной диагностике ВСД с органическими процессами головного мозга проводят исследование глазного дна, оценку рентгенограммы черепа, показателей реоэнцефалографии, электроэнцефалографии, одно- и двумерной эхоэнцефалографии. Для определения исходного вегетативного тонуса используют кардиоинтервалографию. Применяют также лекарственные пробы.

Большое значение имеет дифференциальная диагностика вегетативных пароксизмов от височных пароксизмов эпилептической природы. Основное отличие состоит в том, что при вегетативных пароксизмах доминируют нарушения вегетативных функций, причем вегетативные расстройства представлены массивно, в различных сочетаниях, более продолжительны (5—20 мин). Височные пароксизмы характеризуются более выраженной абдоминальной или кардиальной аурой, локальными вегетативными нарушениями, кратковременностью (секунды). Приступ протекает в основном на фоне выключенного сознания. Висцеральные расстройства сочетаются с психосенсорными нарушениями.

Вегетативные кризы следует дифференцировать от эпилептических припадков, которые характеризуются внезапностью, отсутствием симп-

Таблица 51

**Дифференциально-диагностические признаки
вегетативно-сосудистой дисфункции с гипертензией
и первичной артериальной гипертензии**

Признаки	ПАГ	ВСД с гипертензией
Повышение АД	САД, ДАД	Только САД
Среднее АД	Повышено	Нормально
Характер гипертензии	Стойкий	Лабильный
Наследственность	Часто отягощена по ГБ	Редко отягощена по ГБ
Возраст	Чаше препубертатный	Чаше пубертатный
Жалобы	Скудные	Многочисленные
Характер жалоб	Церебральные и кардиальные	Невротические и эмоциональные
Вегетативные расстройства	Мало выражены	Резко выражены
Ожирение	Часто	Редко
Признаки перегрузки ЛЖ на ЭКГ	Отмечаются	Отсутствуют
Тип кровообращения	Чаше эу- и гипокинетический	Чаше гиперкинетический

томов, характерных для пресинкопе. У больного при выходе из состояния обморока не наблюдается спутанности сознания, оглушенности. Большое значение в диагностике вегетативных и эпилептических приступов имеет ЭЭГ исследование.

ЛЕЧЕНИЕ. Наиболее важной задачей врача-педиатра является определение и устранение факторов, провоцирующих и ухудшающих течение вегетативных дисфункций. Санация хронических очагов инфекции, нормализация режима, устранение гиподинамии, перегрузок, ликвидация эмоционально-стрессовых ситуаций могут способствовать значительному улучшению состояния ребенка. В комплексном лечении детей с вегетативными дисфункциями предпочтение должно отдаваться немедикаментозным путям коррекции в сочетании с общережимными и психотерапевтическими мероприятиями.

Необходимо соблюдение режима дня: утренняя гимнастика, чередование умственной нагрузки с физическими упражнениями и прогулками не менее 2—3 ч в день; просмотр телепередач не должен превышать 1—1,5 ч в день; ночной сон — не менее 8—10 ч; полезен короткий отдых днем (15—20 мин).

Большую роль в комплексе лечебных мероприятий играют занятия физкультурой, спортом, лечебной гимнастикой: при выраженной клинике, особенно при пароксизмальном течении заболевания, не рекомендуются занятия спортом, участие в соревнованиях. Учитывая патогенное влияние гипокинезии, полное освобождение детей с вегетативной дисфункцией от занятий физкультурой не рекомендуется. Наиболее благоприятным действием обладают плавание, катание на лыжах, коньках, велосипеде, подвижные игры (бадминтон, настольный теннис), дозированная ходьба, туризм.

Имеет значение диета. Парасимпатическая активность понижается при применении малокалорийной, но богатой белками диеты. Симпатический тонус снижается при назначении диеты с ограничением белков и жиров. Соблюдение определенных диетических мероприятий должно включать: ограничение поваренной соли, жирных сортов мяса, мучных изделий, сладостей, увеличение поступления солей калия и магния (гречневая, овсяная, пшенная крупы, соя, фасоль, горох, абрикосы, персики, шиповник, курага, изюм, кабачки, свекла, морковь, баклажаны, лук, салат, петрушка, орехи), потребление полиненасыщенных жирных кислот (подсолнечное, кукурузное, оливковое масло).

Показан лечебный массаж: рекомендуется массаж области позвоночника и шейно-воротниковой зоны, сегментарный; при гипотензии массаж нижних конечностей, живота; на курс — 15—20 процедур. Используется рефлексотерапия: курс составляет 10—15 процедур, которые проводят ежедневно или с промежутками 1—2 дня.

Широко применяются физиотерапевтические методы: при лечении вегетативной дисфункции у детей с симпатикотонией обосновано применение процедур, обладающих седативным, гипотензивным, спазмолитическим действием. С этой целью показаны гальванизация, диатермия

синокаротидной зоны, электрофорез, по Вермелю, или на воротниковую зону 5%-го раствора бромида натрия, 4%-го раствора сульфата магния, 2%-го раствора эуфилина, 1%-го раствора папаверина.

При вегетативной дисфункции с преобладанием ваготонии применяют электрофорез 5%-го раствора хлорида кальция, 1%-го раствора кофеина, эфедрина, мезатона по воротниковому методу или по методике рефлексов, по Шербаку, общее ультрафиолетовое облучение в постепенно возрастающих дозах (от 1/4 до 2 биодоз), на курс — 16—20 процедур. Для стимуляции функции коры надпочечников назначают ДВМ терапию области надпочечников (ThX—LIV).

Применяют методику электросна по глазнично-затылочной методике с длительностью процедуры 20—40 минут ежедневно или 2 дня подряд и 1 день перерыв; на курс лечения — 10—14 процедур. При симпатико-тонической направленности тонуса применяют частоту импульсов 10 Гц, при преобладании ваготонии — 100 Гц.

Учитывая тормозящее влияние магнитного поля на ЦНС, выраженное антиаритмическое и гипотензивное действие, применяют переменное магнитное поле на воротниковую область.

Показаны водные процедуры: общие хвойные и радоновые ванны применяют при ваготонии, углекислые, сульфамидные — при симпатикотонии. Для стабилизации сосудистого тонуса рекомендуются скипидарные ванны, душ Шарко, всерный и циркулярный души. В домашних условиях используют обливание, обтирание, контрастный душ с последующим растиранием жестким полотенцем, соленохвойные, пенные ванны.

Большое значение имеет психотерапия, которая направлена на коррекцию тревожности и обучение адекватному эмоциональному реагированию у детей с высоким нейротизмом и интравертированностью, а также купирующей повышенной возбудимостью у экстравертов.

Показанием для психотерапии вегетативных дисфункций у детей является наличие психовегетативного синдрома, который включает триаду симптомокомплексов:

- 1) Нарушение самочувствия: аффективная неустойчивость, повышенная раздражительность, подавленность настроения, гиперестезии и сенестопатии.
- 2) Нарушение поведения: снижение аппетита, непереносимость нагрузок, повышенная утомляемость, расстройства сна, метеопатии, повышенная болевая чувствительность.
- 3) Нарушение функции органов: шум в ушах, моргание, нарушение висцеральных систем организма.

Кроме того, даже при отсутствии признаков психовегетативного синдрома психотерапия должна быть назначена при наличии симпатикотонии, гиперсимпатико-тонической реактивности, спазмах артериол для снятия скрытого эмоционального напряжения.

Имеются особенности воздействия различных психотерапевтических методик на вегетативный гомеостаз ребенка с вегетативными дисфункциями.

Аутогенная тренировка и катарзис повышают тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, снижают влияние повышенного центрального контура регуляции сердечной деятельности, улучшают состояние адаптационно-приспособительных механизмов, уменьшают гиперсимпатико-тоническую вегетативную реактивность. Отмечено значительно большее нормализующее влияние катарзиса, по сравнению с аутогенной тренировкой, на гиперсимпатико-тоническую реактивность. Выявлено, что применение двух последовательных сеансов — вначале аутогенной тренировки, а затем катарзиса, потенцирует действие на вегетативный гомеостаз. Аутогенная тренировка несколько лучше повышает адаптационно-приспособительные механизмы у детей с ваготонией, но катарзис эффективнее снижает их напряжение. Аутогенная тренировка может вызвать нежелательные вегетативные сдвиги у детей с симпатикотонией в исходном тоне, сочетающейся с гиперсимпатико-тонической реактивностью, что говорит о необходимости применения у данных детей только индивидуальных катарктических методик психотерапии. Эффективность катарзиса при гиперсимпатико-тонической реактивности объясняется разрядкой скрытого эмоционального напряжения у больных с неврозом, а значит, и облегчением адаптации к факторам среды. Неосознанное становится осознанным, и уменьшается непредсказуемость ситуации.

Аутогенная тренировка повышает возможности адаптации за счет расслабления мышц, снятия эмоционального напряжения во время отдыха — потенцирует возможности организма быстрее восстановить силы за счет выраженного действия на симпатико-адреналовую активность, что, вероятно, можно объяснить изменением ферментативной активности, начиная со стадии ДОФА-декарбоксилазы. Аутогенная тренировка снижает исходное систолическое давление у детей с артериальной гипертензией на 15—20 мм рт. ст., приводит к усилению кровообращения и трофики пораженных органов, позволяет снять не только общую возбудимость нервной системы, но и повышенную возбудимость функции сердца.

Суггестивные методики помогают отдыху, а психоаналитические вырабатывают адекватную вегетативную и эмоциональную реакцию на различные психотравмирующие ситуации за счет осознания и разрядки скрытых выбросов катехоламинов в ситуациях, ассоциативно напоминающих ту, когда эта гиперсимпатико-тоническая реактивность была адаптивной, и сохранения этой гиперсимпатической реактивности в необходимое время.

Психотерапевтическое воздействие приводит к снижению исходной симпатикотонии, повышенного центрального контура регуляции, гиперсимпатико-тонической реактивности (особенно катарзис), повышению сниженных адаптационно-приспособительных механизмов (аутогенная тренировка), нормализации микроциркуляторного русла в виде гемодинамических изменений стенок сосудов и спазма артериол. В меньшей степени психотерапия эффективна (в основном в виде суггестивных методик) при ваготонии и дегенеративных изменениях микроциркуляторного русла, поскольку эти изменения чаще всего возникают у больных с

наличием хронической соматогенной интоксикации, что обуславливает применение у них медикаментозной терапии.

Если ведущими этиологическими являются психогенные факторы, показана как рациональная, так и групповая психотерапия; оба вида лечения направлены на коррекцию особенностей личности, смещение акцентов в системе отношений в сторону максимальной социализации, воспитание адекватных реакций.

Рекомендуется следующий алгоритм применения различных методик психотерапии у детей с вегетативными дисфункциями в зависимости от пола, особенностей типа высшей нервной деятельности, состояния вегетативного гомеостаза, нарушений психоэмоциональной сферы.

Психотерапия вегетативных дисфункций проводится в три этапа. Необходимая информация для индивидуального назначения различных психотерапевтических методик: диагноз, функциональное состояние вегетативного гомеостаза, тип высшей нервной деятельности, пол.

Первый этап. Выясняется связь симптомов заболевания с психоэмоциональным статусом ребенка, определяется вегетативный гомеостаз, тип высшей нервной деятельности ребенка, проводится клиническая диагностика и лечение.

При ваготонии назначается только базисная терапия, включающая режим дня, диету, медикаментозную (ноотропы, витамины, сосудистые средства), физио- и фитотерапию, семейную психотерапию, ЛФК, включающую релаксационную гимнастику и занятия на велотренажере. При симпатикотонии, кроме базисной терапии, с первого дня поступления ребенка под наблюдением проводится психоанализ.

Дети с высоким нейротизмом должны находиться в тихой, спокойной обстановке, по 2—3 человека в палате. С ними нельзя проводить шумные игры.

Интравертам назначаются занятия на велотренажере, а экстравертам — нет. Комплекс релаксационной гимнастики для них проводится отдельно, длительность для экстравертов — 30 мин, а для интравертов — 20 мин, что достигается более длительным нахождением экстравертов в асанах (до 10—15 с) и более длительным расслаблением после окончания упражнений (10 мин), тогда как для пребывания в асанах интравертов достаточно 5—10 с, а для расслабления после упражнений — 5—8 мин.

Второй этап. С учетом особенностей нарушения психоэмоциональной сферы ребенка назначаются основная и вспомогательные методики психотерапии.

Так, дети с неврозом должны проходить психоаналитическую терапию, хотя при необходимости возможно назначение и других психотерапевтических методик (групповой или суггестивной); на детей с акцентуацией личности или психопатией наибольший эффект производит групповая психотерапия, но может применяться суггестивная или аналитическая. При астениях соматогенных или резидуально-органических наиболее показана суггестивная психотерапия в виде гипнотерапии для девочек и аутогенной тренировки для мальчиков, а после уменьшения явлений астении может проводиться групповая психотерапия.

Третий этап. Проводится поддерживающая терапия. Назначается индивидуальный режим дня, лечебная физкультура, контрастные водные процедуры, определяется возможность обучения в специализированных школах, в зависимости от способностей ребенка и его интересов (экзистенциально-гуманистическая психотерапия). При необходимости продолжается психоанализ или групповая психотерапия. Осознание подростком своих жизненных интересов может входить в противоречие с возможностями их реализации. Дети с правополушарным типом мышления (так называемые «левши») вряд ли будут хорошими математиками, так же, как «левополушарники» — художниками или гуманитариями. Обучение в школах и классах, соответствующих индивидуальным наклонностям ребенка, не будет вызывать напряжения и астенизации от преодоления несоразмерных со способностями трудностей.

При этом семейная, рациональная и косвенная психотерапия длится на протяжении всего курса лечения.

Кроме того, учитывая, что у ребенка невроз может быть на фоне резидуально-органических изменений ЦНС, на фоне соматогенной астении, что невроз может отмечаться у акцентуированной личности и у ребенка с психопатией, психоаналитическое лечение может дополняться групповой или суггестивной психотерапией. Если необходимо, при лечении мальчика может использоваться гипнотерапия, а при лечении девочки — аутогенная тренировка. Подходы — «один психотерапевт — один метод», «один больной — один метод» заменены на подход — «один больной — один психотерапевт», при котором врачом используются все необходимые для лечения данного больного методы с учетом его пола, темперамента, особенностей вегетативного гомеостаза и нарушений психоэмоциональной сферы.

Лечение должно проводиться педиатром совместно с психиатрами и психотерапевтами.

Медикаментозную терапию проводят с учетом выраженности и направленности вегетативных нарушений, характера жалоб, результатов предшествующего лечения. При назначении медикаментозного лечения должно быть использовано наименьшее число индивидуально подобранных препаратов в возрастной дозе на фоне продолжения немедикаментозной терапии и коррекции образа жизни.

Психотерапевтическая терапия включает седативные средства: препараты валерианы, боярышника, пустырника; сбор трав — валерианы, пустырника, боярышника, шалфея, багульника, зверобоя. Транквилизаторы, антидепрессанты и нейролептики используют с учетом возраста, желательного в минимальных дозах (при отсутствии эффекта от других методов лечения).

Психостимуляторы назначают при выраженной гипотензии, ваготонии, брадикардии, депрессивных нарушениях. Предпочтение отдают препаратам из растительного сырья (настойка лимонника, женьшеня, заманихи, аралии, экстракт элеутерококка, экстракт радиолы), которые можно комбинировать с сиднокарбом, инъекциями дуплекса. Стимулирующим эффектом обладают также небольшие дозы седуксена, френо-

лона, которые целесообразно использовать, учитывая их основное, ангиолитическое действие.

В случае преобладания тонуса парасимпатической нервной системы могут быть использованы препараты, стимулирующие симпатическую активность (кальция лактат, кальция глюконат 2—3 раза в день по 0,5—1 г, аскорбиновая кислота по 0,05—0,1 г 2—3 раза в день, глутаминовая кислота по 0,25—0,5 г 2—3 раза в день, метионин по 0,25—0,5 г 3 раза в день, настойка лимонника, экстракт элеутерококка в возрастных дозах — по 1 капле на год жизни). Курсы лечения составляют 20—30 дней.

На снижение тонуса парасимпатической нервной системы оказывают влияние антигистаминные средства (димедрол, дипразин по 0,005—0,025 г 2—3 раза в день в течение 1—3 недель, супрастин и т.д.), витамин В₆ в дозе 0,002—0,004 г внутрь или внутримышечно — 1—5%-й раствор по 0,5—1 мл. Для повышения тонуса парасимпатической нервной системы можно назначать препараты калия: 10%-й раствор калия хлорида по 1 чайной или по 1 столовой ложке 2—3 раза в день после еды в течение 1—2 недель, аспаркам по 1/3 таблетки 2—3 раза в день после еды в течение 2—4 недель, калия оротат по 0,2—0,5 г 2—3 раза в день за 1 ч до еды в течение 2—4 недель.

При нейроциркуляторной дисфункции, течение которой сопровождается нарушениями венозного оттока и явлениями внутричерепной гипертензии, рекомендуются курсы диакарба (по 1/4—1/2—1 таблетке 1—2 раза в сутки), лазикса (гипотиазида) (по 2—4 мг на 1 кг массы тела в сутки), глицерола 0,5 г на 1 кг с фруктовым соком), мочегонных трав. Для улучшения микроциркуляции назначают циннаризин, кавинтон, стугерон, трентал, цервоксан, никотиновую кислоту.

Учитывая нарушения венозного звена кровотока, больным с нейроциркуляторной дисфункцией показаны препараты, повышающие тонус венозных сосудов и уменьшающие проницаемость капилляров (эскузан, репарил, инстенон и др.).

У детей, страдающих нейроциркуляторной дисфункцией с наличием невротических и неврозоподобных нарушений, показаны седативные средства. В случае преобладания тонуса парасимпатической нервной системы, наличия вялости, сонливости, астении предпочтительно использовать так называемые дневные транквилизаторы: рудотель по 0,005—0,01 г 2—3 раза в день до 1,5 месяцев. При выраженных нарушениях симпатической нервной системы, сопровождающихся тревогой, напряженностью, бессонницей, страхом, назначают хлорзепид (элениум) по 0,0025—0,005 г, мепротан по 0,05—0,2 г, феназепам по 0,005 г, седуксен по 0,001—0,005 г 2—3 раза в день. Курс лечения — от 3 до 6 недель. Больным, склонным к депрессии, рекомендуют прием амитриптилина по 0,005—0,025 г. Широко применяют препараты, действующие на периферические отделы ВНС: беллоид, беллатаминал, белласпон (по 1/2 таблетки 2—3 раза в день после еды в течение 1—2 месяцев, повторяя курсы лечения 2—3 раза в год).

Больным с выраженными проявлениями нейроциркуляторной дисфункции, функциональной соматической патологией, резидуально-орга-

ническими изменениями в ЦНС показаны нейрометаболические стимуляторы (церебропротекторы). Назначают препараты, улучшающие мозговой метаболизм и обладающие стимулирующим эффектом: пирacetam по 0,1—0,4 г 2—3 раза в день, пиридитол по 0,05—0,2 г 2—3 раза в день после еды (курсы лечения — от 4 до 8 недель).

Детям с гипертензивным типом вегетативно-сосудистой дисфункции назначают «мягкие» гипотензивные средства (табл. 52). Прежде всего, назначают седативные препараты (предпочтительна фитотерапия — настойки валерианы, пустырника, ново-пассит и др.). При выраженных невротических явлениях показаны транквилизаторы (седуксен, диазепам и др.). В качестве гипотензивного средства при ВСД можно использовать резерпин и его аналоги (раунатин, раувазан и др.), которые плавно снижают АД, устраняют гиперкинетический синдром и оказывают успокаивающее действие. Назначение резерпина можно комбинировать с тиазидовыми диуретиками, но дозы их уменьшают, так как отмечается явление синергизма. Только при отсутствии эффекта от указанных препаратов используют бета-адреноблокаторы, предпочтительно — обзидан, анаприлин.

Лечение вегетативных пароксизмов проводят с использованием минимальных возрастных дозировок препаратов, желательно — в комплексе с психотерапевтическими методами. Наиболее эффективны в предупреждении пароксизмов трициклические антидепрессанты (амитриптилин,

Таблица 52

Терапия детей с гипертензивным типом вегетативно-сосудистой дисфункции

Препараты	Доза (мг на 1 кг массы тела в сутки)
<i>Седативные</i> Настойка валерианы Настойка пустырника Ново-пассит	3—4 раза в сутки по 1 капле на год жизни 3—4 раза в сутки по 1 капле на год жизни по 5— 10 мл 2—3 раза
<i>Транквилизаторы</i> Седуксен Диазепам	2,5—10 мг/сут 0,04—0,25
<i>Симпатолитики</i> Резерпин	0,1—0,4 мг/сут (в 2—4 приема)
<i>Бета-адреноблокаторы</i> Обзидан	10—20 мг/сут
<i>Диуретики</i> Фуросемид	2-4

триптизол и др.), бензодиазепины (клоназепам, антелепсин). Целесообразно применение бета- и альфа-адреноблокаторов. При выраженных гипервентиляционных расстройствах рекомендуется дыхание в мешок с целью уменьшения гипокапнии и купирования симптомов, обусловленных респираторным алкалозом.

При купировании вегетативного криза главная задача состоит в нормализации эмоционального состояния, что особенно важно у больных с симпатико-адреналовым кризом, сопровождающимся страхом, тревогой, чувством внутреннего беспокойства. Больному необходимо обеспечить постельный режим, установить правильный ритм дыхания, придать удобное положение, способствующее мышечной релаксации; провести успокаивающую психотерапевтическую беседу. В тех случаях, когда указанные мероприятия оказываются недостаточными, назначают симптоматическую терапию. Назначают корвалол (по 1 капле на год жизни) или настойку валерианы (по 1 капле на год жизни внутрь), а при необходимости — транквилизаторы: седуксен (по 0,1 мл на 1 год жизни внутримышечно или 0,4 мг на 1 кг внутрь), тазепам (10—20 мг/сут внутрь). При наличии у больного высокого АД показаны сосудорасширяющие средства: внутримышечно 0,5—1%-й раствор дибазола по 0,5—2 мл, по 2 мл 1—2%-го раствора папаверина внутримышечно, 24%-й раствор эуфиллина по 0,5—1 мл внутримышечно, диуретики. При выраженной тахикардии дают бета-адреноблокаторы — индерал (обзидан) по 1 мг на 1 кг массы тела в сутки внутрь (или анаприлин по 0,0025—0,02 г), а также панангин (по 1—4 таблетки в сутки).

При вагоинсулярном кризе необходимо уложить ребенка в горизонтальное положение, обеспечить приток свежего воздуха, обложить грелками, растереть тело, показаны успокаивающие препараты. В целях возбуждения сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, повышения АД следует ввести 10%-й раствор кофеина (0,1 мл на год жизни подкожно); кордиамин (0,1 мл на год жизни), 1%-й раствор мезатона (0,1 мл на год жизни подкожно, не более 1 мл).

ПРОФИЛАКТИКА. Должна осуществляться в раннем возрасте. В основе ее — закаливание ребенка с учетом индивидуальных адаптивных возможностей, исключение хронических эмоционально-стрессовых воздействий, санация хронической очаговой инфекции, рациональное дозирование школьных и спортивных нагрузок.

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

В настоящее время одной из наиболее интенсивно изучаемых нозологии детского возраста является пролапс митрального клапана (ПМК). Большое внимание к этой патологии возникло не случайно. Оно обусловлено тем, что ПМК — далеко не безопасное состояние, течение которого может сопровождаться риском внезапной смерти и рядом серьезных осложнений: нарушением ритма, инфекционным эндокарди-

том, прогрессирующей сердечной недостаточностью, разрывом хорд. Указанные осложнения наблюдаются у 2—4% больных с ПМК. У детей серьезные осложнения встречаются реже, чем у взрослых, но больные с ПМК требуют обязательного диспансерного наблюдения с проведением комплексного инструментального обследования каждые 3—6 месяцев.

Сущность заболевания состоит в провисании (прогибании) створок митрального клапана в полость левого предсердия вследствие поражения подклапанного аппарата, что вызывает характерную аускультативную картину систолического шума и систолического шелчка.

Согласно определению, термином ПМК обозначают прогибание, выбухание створок митрального клапана в полость левого предсердия во время систолы левого желудочка. Причем термином ПМК обозначают не любое пролабирование митрального клапана, а смещение его створок более чем на 3 мм ниже закрытия митральной линии. По мнению многих исследователей, незначительное пролабирование до 3 мм считается вариантом нормы.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В настоящее время все варианты пролапса митрального клапана разделяют на первичные (идиопатические) и вторичные (приобретенные). Первичным пролабированием обозначают такое состояние аппарата митрального клапана, при котором прогибание створок в полость левого предсердия не связано с каким-либо системным заболеванием соединительной ткани, либо с заболеванием сердца, приводящим к уменьшению полости левого желудочка. Следовательно, первичный ПМК имеет нозологическую самостоятельность и генетически детерминирован. Вторичный ПМК возникает вследствие других сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, гипертрофической кардиомиопатии, ревматизма и других системных воспа-

Таблица 53

Основные причины вторичного ПМК у детей

Группа болезней	Механизм	Заболевания
1. Системные заболевания соединительной ткани	Накопление в строме клапанов кислых МПС с миксоматозной трансформацией створок, хорд, дилатацией атриовентрикулярного кольца	Синдромы Марфана, Элерса—Данлоса, эластической псевдоксантомы
2. Заболевания сердца	Нарушение последовательной контракции и/или релаксации стенок левого желудочка, возникновение клапанно-желудочковой диспропорции	Миокардит, ревматизм, кардиомиопатии, врожденные пороки
3. Нейроэндокринные и метаболические заболевания	Нарушение вегетативной иннервации створок митрального клапана и подклапанного аппарата	Вегетативно-сосудистая дисфункция, неврозы, истерия

лительных заболеваний соединительной ткани, неревматических кардитов). Клинические проявления вторичного ПМК определяются течением основного заболевания.

Вторичные ПМК могут быть обусловлены разнообразными причинами (табл. 53).

Внедрение при обследовании детского населения одномерной эхокардиографии (ЭхоКГ) способствовало выявлению феномена пролабиронания в случаях отсутствия характерных аускультивных изменений (так называемые «псевдо-» или «немые» ПМК), что позволило резко увеличить выявление детей с данным синдромом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Частота встречаемости ПМК у детей очень сильно варьируется. ПМК чаще всего начинает обнаруживаться в возрасте 9—15 лет и редко выявляется у дошкольников; при этом в младшем возрасте ПМК встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, в возрасте старше 9 лет чаще у девочек (5:1). Частота выявления ПМК у детей 1—14 лет с различной кардиальной патологией составит 10%.

Данные, полученные разными группами исследователей, свидетельствуют, что выявление ПМК при неселективном обследовании практически здоровых детей различается в 3—7 раз в сопоставимых по возрасту группах. Это, по-видимому, отражает, с одной стороны, особенности распространения ПМК в разных популяциях, а с другой — клинические особенности течения ПМК. Распространенность асимптоматических форм ПМК не зависит от возраста, пола, массы при рождении, величины систолического и диастолического артериального давления.

При сравнении этих данных с показателями у взрослых можно отметить, что у последних частота ПМК в среднем составляет 2,5—6,5%, причем максимальная (17%) — у женщин 20—29 лет. Эпидемиологическими исследованиями показано, что в США 5% населения (или около 7 млн человек) имеют ПМК. Аналогичные данные получены британскими исследователями.

У большинства пациентов с ПМК наблюдается больший пролапс передней створки митрального клапана, чем задней створки. У детей довольно редко встречается сочетанное пролабиронание митрального, трикуспидального и аортального клапанов.

ПАТОГЕНЕЗ. В последнее время очень интенсивно изучаются механизмы возникновения первичного ПМК. Предложено большое количество гипотез о причинах и механизмах возникновения первичного ПМК, среди которых наиболее обоснованными являются следующие.

Наиболее признанной является гипотеза о миксоматозной дегенерации митральных клапанов. Считают, что основой ПМК почти всегда является миксоидная дегенерация клапана. При этом миксоидную дегенерацию понимают как разложение слоя коллагеновых волокон и их замену кислыми гликозаминогликанами (ГАГ). Причем, как полагают исследователи, повреждение коллагена является первичным дефектом, который имеет наследственную природу. При гистологическом исследовании

довании пролабированных митральных клапанов в 94% случаев выявлено расширение спонгиозного слоя и в 83% случаев — уменьшение или исчезновение фиброзного слоя клапанов. Миксоматозные изменения в митральных клапанах больных с ПМК происходят, главным образом, в спонгиозном слое.

С помощью электронной микроскопии показана фрагментация коллагеновых фибрилл и эластических волокон с миксоидным материалом и свободными лизосомами, так называемыми матрикс-пузырьками («matrix-vesicles»). При гистохимическом исследовании миксоматозных участков митральных клапанов у 73% больных с ПМК было обнаружено накопление кислых ГАГ, главным компонентом которых была гиалуриновая кислота. В этих участках не было обнаружено коллагена I и II типов, а также не установлено мутации генов, кодирующих синтез коллагена.

Сходная миксоидной дегенерации створок митральных клапанов в виде депозитов протеогликанов обнаружена также в нервной и проводящей тканях, что, по данным исследователей, является одним из специфических отражений более общего миксоматозного повреждения в сердечной соединительной ткани.

С помощью гистологических, иммунохимических и ультраструктурных исследований было показано, что пролабированные митральные клапаны содержат плотные депозиты протеогликанов, а также имеют разнообразные структурные нарушения коллагена и эластических волокон. На основании проведенных исследований авторы заключили, что структура всех главных компонентов соединительной ткани в пролабированных митральных клапанах неправильна. **При этом изменения коллагена и накопление протеогликанов могут приводить к изменению механических свойств клапанов.**

Некоторые исследователи полагают, что в основе первичного ПМК лежат минимальные врожденные вариации архитектуры створок, хорд и атриовентрикулярного кольца, которые при длительном существовании из-за повторяющихся микротравм на фоне гемодинамических воздействий становятся более выраженными, сопровождаются избыточной продукцией в строме клапана коллагена преимущественно III типа.

Установлено значение конституциональных факторов в возникновении ПМК, его связь с системной врожденной неполноценностью соединительной ткани и конституциональной психовегетативной патологией. Признаки диспластичности соединительной ткани у больных с первичным ПМК могут быть представлены в широком спектре: от единичных малых мезенхимальных аномалий до развернутых наследственных соединительно-тканых синдромов, к числу которых относятся синдромы Марфана, Элерса—Данлоса, Холта—Орама, трихоринофалангеальный, множественных лентиги (синдром LEOPARD) и некоторые другие.

Имеются указания на то, что первичный ПМК является неполным генетическим вариантом синдрома Марфана и некоторых других соединительно-тканых синдромов с аутосомно-доминантным типом насле-

дования и неполной пенетрантностью. По имеющимся в литературе данным, ПМК выявляется у 65—100% больных с синдромом Марфана.

Генетические исследования, предпринятые с целью подтверждения семейного характера первичного ПМК, выявили его высокую встречаемость среди родственников первой степени родства. В частности, семейный характер ПМК подтверждается у 10—20% больных. При этом допускается и предположение о независимом распределении признаков патологии клапана и мезенхимальных аномалий.

В последние годы доказана связь ПМК с нейроэндокринными и/или вегетативными дисфункциями. У больных ПМК с наличием желудочковой аритмии значительно повышена экскреция адреналина. При индивидуальном анализе оказалось, что у 2/3 больных уровни норадреналина в суточной моче превышали средние величины. Указанные патогенетические механизмы позволяют объяснить сочетание тревожно-депрессивных и дисвегетативных проявлений у больных с ПМК. У больных с ПМК были выявлены также значительные изменения капилляров кожи и микроциркуляции, которые коррелировали с выраженностью ПМК.

При исследовании морфологии митральных клапанов оказалось, что у больных с ПМК со значительной митральной регургитацией наблюдается большее утолщение створок митрального клапана, более длинная задняя створка и расширение митрального кольца. Больные ПМК с регургитацией имеют более значительное увеличение диаметра митрального кольца, чем без регургитации (у 67 и 29% больных соответственно), а также более значимое смещение (более 3 мм) задней створки митрального клапана в левое предсердие соответственно у 60 и 34% больных. На этом основании сделан вывод, что утолщение створок митрального клапана является маркером гемодинамически значимого ПМК.

КЛИНИКА. Клинические проявления первичного ПМК весьма разнообразны, очень многочисленны и нуждаются в определенной систематизации. Выделяют следующие группы симптомов:

1) непосредственно связанные с пролабированием митральных створок;

2) симптомы мезенхимальных аномалий;

3) признаки вегетативной дисфункции.

Данное разделение носит во многом предварительный характер и будет уточняться по мере накопления знаний о генезе тех или иных симптомов.

Больные, страдающие ПМК, нуждаются в следующем обследовании: ЭКГ, ФКГ, ЭхоКГ (М-, В-режим, доплер-ЭхоКГ), холтеровское ЭКГ-мониторирование в течение 24—48 ч.

Клинико-инструментальная характеристика ПМК у детей, по сводным данным разных авторов, представлена в таблице 54.

При анализе клинических проявлений ПМК у детей (табл. 54) довольно часто выявляются такие жалобы, как боли в области сердца, одышка, головокружение, повышенная утомляемость, ощущение сердцебиения, носят явный дисвегетативный характер.

Клинико-инструментальная характеристика ПМК у детей

Признаки	Частота встречаемости признака, %	
	Rokicki et al., 1995	Kumar, Sahasranam, 1991
Шум в сердце и/или среднесистолический щелчок	85	61,7
Боль в грудной клетке	31	91,7
Ощущение сердцебиения	40	
Обмороки	40	
Повышенная утомляемость	22	
Ощущение одышки	10,5	
Астеническая конституция	20	67
Готическое нёбо		55
Сколиоз		55
Плоская грудная клетка		46,7
Воронкообразная грудная клетка		20
Синдром «прямой» спины		50
Нарушение ритма и проводимости	67	16,7
Изменение тени сердца		48,3

Наиболее ярким психопатологическим феноменом при ПМК являются психовегетативные пароксизмы, которые в зарубежной литературе обозначаются как приступы паники, панические атаки или панические расстройства. Они протекают в виде спонтанно возникающих и рецидивирующих состояний выраженной тревоги, страха с массивным соматовегетативным сопровождением, а также с обмороками.

Большое значение в постановке диагноза первичного ПМК имеет аускультация. При аускультации в 60—85% случаев ПМК выявляется апикальный систолический шум и/или изолированные систолические щелчки, интенсивность которых нарастает в вертикальном положении пациента, при физической нагрузке, психоэмоциональном напряжении. Щелчки выслушиваются над ограниченной областью сердца, чаще — на верхушке, не проводятся за пределы границ сердца и не превышают по громкости II тон. Считают, что возникновение щелчков связано с чрезмерным натяжением хорд ПМК во время максимального прогибания створок в полость левого предсердия. При детальном обследовании детей с первичным ПМК среднесистолический шум выявляется у 23% больных, поздний систолический шум — у 4% больных, одновременно средне- и позднесистолический шумы — у 5% и пансистолический шум — у 6% больных.

Критерии клинического диагноза ПМК у детей

Основные	Дополнительные
1. Средне- и позднесистолический щелчок и поздний систолический шум 2. Среднесистолический щелчок на верхушке 3. Поздний систолический шум на верхушке 4. Систолическое смещение митральных створок (более 3 мм) ниже закрытия митральной линии 5. Голосистолический шум митральной регургитации	1. Мягкие, непостоянные поздние систолические щелчки и систолический шум на верхушке 2. Наличие ПМК у лиц первой степени родства и стигм диспластического развития соединительной ткани 3. Психовегетативный синдром 4. Умеренное систолическое смещение митральных створок (2 мм и менее) с митральной регургитацией или без нее 5. Расширение митрального кольца, утолщение створок клапана, расширение корня аорты 6. Рентгенологически: малые размеры сердца или его увеличение (при наличии регургитации), изменение его формы, выбухание дуги легочной артерии 7. Удлинение Q-T, инверсия Т, предсердные и желудочковые экстрасистолы

Важное значение при постановке диагноза ПМК имеет правильная интерпретация данных комплексного клинико-инструментального обследования. В последние годы на основании тщательного клинико-инструментального анализа разработаны диагностические критерии первичного ПМК. В зависимости от диагностической ценности их целесообразно разделить на основные и дополнительные (табл. 55).

Диагноз ПМК у детей считается обоснованным при наличии двух главных критериев, когда данные аускультации подтверждаются результатами ЭхоКГ. Диагноз ПМК может быть также установлен при наличии одного главного критерия и трех дополнительных.

При наличии только дополнительных критериев устанавливают диагноз синдрома ПМК. Термин «синдром ПМК» рекомендуется использовать для больных, у которых выявляются такие симптомы, как боли в грудной клетке, сердцебиение, одышка, повышенная утомляемость, головные боли, головокружение, обмороки, чувство тревоги и страха, панические атаки. Исходя из этого, «немую» (т.е. без типичных аускультативных данных) форму пролабирования следует обозначать понятием синдрома ПМК.

Таким образом, результаты изучения и комплексного обследования детей с первичным ПМК позволяют считать, что в возникновении пролабирования створок у этих детей имеет значение одновременно не-

сколько факторов, основными из которых являются неполноценность соединительной ткани и минорные аномалии клапанного аппарата, возникновение клапанно-желудочковой диспропорции, психологические особенности и вегетативная дисфункция, способствующие гемодинамической дисрегуляции. При установлении диагноза необходимо учитывать клиническую значимость результатов клинико-инструментального обследования и при формулировке диагноза следует указывать тип ПМК (первичный, вторичный), а также целесообразно выделять синдром ПМК.

ЛЕЧЕНИЕ. Большинство детей при отсутствии митральной регургитации, выраженных нарушений процесса реполяризации и желудочковых аритмий удовлетворительно переносят физическую нагрузку. При наличии врачебного контроля им можно вести активный образ жизни без каких-либо ограничений физической активности. Обнаружение у больного указанных выше факторов диктует необходимость ограничения физической активности.

Детям с изолированным пролапсом митрального клапана назначается комплексная терапия, важной частью которой является немедикаментозное лечение: психо-, физиотерапия, водные процедуры, массаж, иглорефлексотерапия.

Медикаментозная терапия направлена на лечение вегетативных нарушений, предупреждение возникновения нейродистрофии миокарда, антибактериальную профилактику инфекционного эндокардита. Детям с изменением процесса реполяризации на ЭКГ назначают препараты, улучшающие обменные процессы в миокарде (панангин, рибоксин, аспаркам, кокарбоксилаза), седативные средства (настойка валерианы с пустырником, микстура Павлова и др.), транквилизаторы (седуксен, фенибут).

Показаниями к назначению бета-адреноблокаторов являются частые, групповые, ранние (типа R на T) желудочковые экстрасистолы, особенно на фоне удлинения интервала Q-T и стойких реполяризационных нарушений; суточная доза обзидана составляет 0,5—1,0 мг на 1 кг массы тела, лечение проводится в течение 2—3 месяцев и более, после чего осуществляется постепенная отмена препарата.

При выраженных морфологических изменениях клапанного аппарата необходимо осуществлять антибактериальную профилактику инфекционного эндокардита во время различных хирургических вмешательств, связанных с опасностью бактериемии (экстракция зуба, тонзиллэктомия и др.).

НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Нарушения ритма сердца в настоящее время остаются основной причиной так называемых кардиальных смертей. Только в США летальность от нарушений ритма сердца составляет около 300 000 человек в год. Несмотря на впечатляющий прогресс, достигнутый в последние 10—

15 лет в области изучения механизмов дизритмий и их диагностики, следует признать, что в настоящее время прогресс в развитии эффективных терапевтических методов лечения за этот же период времени был очень медленным и малоощутимым.

Существует достаточно много различных нарушений сердечного ритма и проводимости. Для практического использования наиболее удобна клинико-электрокардиографическая классификация сердечных аритмий и блокад, предложенная М.С. Кушаковским и Н.Б. Журавлевой (1981).

Клинико-электрокардиографическая классификация сердечных аритмий и блокад

(по М.С. Кушаковскому, Н.Б. Журавлевой, 1981)

I. Нарушения образования импульса.

А. Автоматические механизмы.

Изменения или нарушения автоматизма СА узла первичного водителя ритма:

ускоренный синусовый ритм (синусовая тахикардия); медленный синусовый ритм (синусовая брадикардия); нерегулярный синусовый ритм (синусовая аритмия); ригидный синусовый ритм;

остановка (отказ) синусового узла;

синдром слабости синусового узла (СССУ).

Проявление или изменение автоматизма латентных водителей ритма:

медленные (замещающие) выскальзывающие комплексы и ритмы; отсутствие или запаздывание выскальзывающих комплексов; ускоренные выскальзывающие комплексы или ритмы; АВ-диссоциации;

миграция наджелудочкового водителя ритма.

Б. Неавтоматические механизмы.

Возвратный (повторный) вход и повторнокруговое движение импульса, пусковая, осцилляторная активность клеточных мембран:

экстрасистол и я (преждевременные импульсы);

реципрокные комплексы и ритмы;

пароксизмальные и хронические тахикардии;

фибрилляция и трепетание предсердий;

фибрилляция и трепетание желудочков.

II. Нарушения и аномалии проведения импульса.

А. Блокады:

СА блокады;

межпредсердные и внутрипредсердные блокады;

АВ блокады; внутрижелудочковые блокады.

Б. Преждевременное возбуждение желудочков:

синдром и феномен WPW;

синдром укороченного интервала P-Q.

III. Комбинированные нарушения образования и проведения импульса.

Парасистолия.

Для диагностики дизритмий прежде всего необходимо четко знать признаки правильного синусового ритма у детей, для которого характерно наличие:

1) положительных (кроме отведения aVR) и одинаковых по форме зубцов Р, расположенных во фронтальной плоскости в пределах сектора 0—90 град.;

2) зубцы Р, расположенные на одном и том же расстоянии перед каждым комплексом QRS;

3) регулярных интервалов P-R.

СИНУСОВАЯ ТАХИКАРДИЯ характеризуется учащением синусовых импульсов более 160 в I мин в покое у детей раннего возраста и более 140 у детей старшего возраста с сохранением обычной последовательности элементов ЭКГ. При синусовой тахикардии происходит укорочение, но в пределах нормы, всех интервалов ЭКГ. При этом часто наблюдается косонисходящее смещение сегмента PQ(R) и косовосходящее смещение книзу от изолинии сегмента ST, придающее ЭКГ форму

коря (рис. 38). Синусовая тахикардия может носить адаптивный характер (реакция на физическую и психоэмоциональную нагрузку), но может быть проявлением патологии сердца и сердечно-сосудистой системы самого разного генеза. Учащение сердечного ритма отмечается при гипертермии, гипоксемии, гипотензии, уменьшении объема циркулирующей крови, снижении сократительной функции миокарда при метаболических (ишемических, воспалительных, дистрофических, токсических) изменениях сердечной мышцы. Кроме того, синусовая тахикардия наблюдается при вегетативно-сосудистой дисфункции, тиреотоксикозе и шоке. Тахикардия может возникать в результате воздействия многих медикаментов — симпатомиметиков, холинолитиков, метилксантинов, артериоларных вазодилататоров и др.

ЛЕЧЕНИЕ синусовой тахикардии проводится тогда, когда она тяжело переносится пациентами или приобретает устойчивый характер, что может сказаться на состоянии кровообращения. Необходимо учитывать этиологический фактор. При психогенной форме требуется регулирование психологического статуса — психотерапия, аутотренинг, психологическая адаптация. Целесообразны рациональный режим, нормализация сна, лечебная физкультура, физиотерапевтические процеду-

Нормальный синусовый ритм



Синусовая тахикардия



Рис. 38. Типичная ЭКГ при синусовой тахикардии

ры. Не рекомендуется давать ребенку крепкий чай или кофе. Можно рекомендовать прием валокордина или корвалола (10—20 капель 2—3 раза в день), настоек пустырника, боярышника, пиона, настоя или отвара корня валерианы, периодически — малых транквилизаторов. Очень эффективны бета-адреноблокаторы (анаприлин, тразикор, метопролол).

Если синусовая тахикардия вызвана внесердечными причинами, требуется их устранение — лечение инфекций, анемии, тиреотоксикоза, бронхолегочной патологии, хотя в последнем случае при сохранении гипоксемии тахикардия отличается устойчивостью и резистентностью к терапии. Синусовая тахикардия может быть вызвана многими медикаментами, например симпатомиметиками, и для ее устранения требуется отказ от этих препаратов.

Синусовая тахикардия может быть также вызвана гиповолемией и в таких случаях устраняется введением жидкости, приводящим к увеличению давления наполнения левого желудочка и нормализации сердечного выброса. Гиперволемия с повышением давления наполнения также способна вызвать тахикардию, но лечебная тактика в этом случае совершенно иная — целесообразно введение диуретиков. Повышение давления наполнения левого желудочка может быть обусловлено нарушениями систолической и диастолической функций сердца, возникающими при поражении миокарда (миокардит и т.д.). Тахикардия в таких случаях является серьезным прогностическим признаком.

СИНУСОВАЯ БРАДИКАРДИЯ — это уменьшение частоты сердечных сокращений менее 80 в 1 мин у новорожденных и менее 70 в 1 мин у детей старшего возраста с удлинением, но в пределах нормы, всех интервалов ЭКГ. При этом возможна небольшая приподнятость сегмента ST над изолинией (рис. 39).

Синусовая брадикардия редко наблюдается у здоровых детей, как правило, она наблюдается у физически хорошо тренированных детей.

Синусовая брадикардия может быть обусловлена повышением тонуса блуждающего нерва, поэтому необходим поиск причин ваготонии (язвенная болезнь и др.). Она является постоянным спутником черепно-мозговой травмы, повышения внутричерепного давления, гипотиреоза, гипотермии и тяжелой гипоксии. Синусовая брадикардия имеет место при избыточном введении калия или развитии гиперкалиемии. Многие медикаментозные воздействия вызывают урежение синусового ритма вплоть до брадикардии (бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, опиоидные анальгетики, некоторые транквилизаторы и др.).

Нормальный синусовый ритм



Синусовая брадикардия

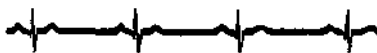


Рис. 39. Типичная ЭКГ при синусовой брадикардии

Брадикардия может быть следствием изменения синусового узла при поражении миокарда (миокардит и т.д.) и так называемого синдрома слабости синусового узла.

Выраженную синусовую брадикардию следует дифференцировать от синоатриальной (СА) блокады II степени, а некоторых случаях — от АВ блокады II или III степени или ритма из АВ соединения.

ЛЕЧЕНИЕ синусовой брадикардии проводится в тех случаях, когда частота ритма стойко падает ниже 50 в мин и появляются признаки гипоперфузии жизненно важных органов — головокружение на фоне снижения АД, желудочковая экстрасистолия. Рекомендуется придать ребенку положение с приподнятой нижней половиной тела, чтобы усилить венозный возврат крови к сердцу и улучшить мозговую гемодинамику. Следует провести пробу с атропином, если нет противопоказаний к его введению. Если атропин оказался эффективным, его введение можно повторять, но повторные инъекции атропина производятся только в случаях необходимости, т.к. часто сопровождаются неблагоприятными последствиями: задержкой мочи, парезом кишечника, глаукомным кризом, спутанностью сознания.

При вагус-индуцированной синусовой брадикардии можно назначать беллоид (беллатаминал), ипратропиума бромид или миофедрин (оксифедрин). Иногда целесообразными оказываются метилксантины, особенно пролонгированные — теопек.

При брадикардии с низким артериальным давлением нужно иметь в виду возможность гиповолемии — следствие дегидратации или чрезмерной вазодилатации. Если ситуация не очень ясна, целесообразно эмпирическое введение растворов. В тех случаях, когда объем циркулирующей крови оценивается как достаточный, а применение атропина оказалось неэффективным, назначаются вазопрессоры. При гипотензии на фоне синусовой брадикардии чаще всего используется дофамин (допмин).

Если гемодинамические последствия синусовой брадикардии совершенно отчетливы, а медикаментозная терапия не дает стойкого эффекта, а также если брадикардию можно рассматривать как проявление синдрома слабости синусового узла, необходимо поставить вопрос о проведении электрокардиостимуляции.

Если при синусовой брадикардии отсутствует пульс, ситуация оценивается как электромеханическая диссоциация. Суть электромеханической диссоциации состоит в резком снижении сократимости миокарда. Причины ее довольно многочисленны и могут быть разделены на необратимые и обратимые. К необратимым относятся: разрыв сердца или аорты, массивная тромбоэмболия легочной артерии. Обратимые причины электромеханической диссоциации: выраженная гиповолемия вследствие дегидратации или кровопотери, нарастающая тампонада сердца, клапанный пневмоторакс, метаболические расстройства (тяжелый метаболический ацидоз, гиперкалиемия).

Электромеханическая диссоциация требует проведения реанимационных или неотложных мероприятий. Для улучшения кровоснабжения мозга и сердца внутривенно вводится адреналин, при необходимости вве-

дение повторяют каждые 3—5 мин. Однако введение адреналина не исключает поиска и устранения причин электромеханической диссоциации. При гиповолемии необходимо введение жидкости, при тампонаде сердца — пункция перикарда с эвакуацией жидкости, при клапанном пневмотораксе — пункция плевральной полости с удалением из нее воздуха, при тяжелых метаболических расстройствах — их возможная коррекция.

СИНУСОВАЯ АРИТМИЯ проявляется увеличением различий в продолжительности интервалов R-R более 0,15 с (рис. 40). У детей она может быть связана с фазами дыхания и в таких случаях рассматривается как дыхательная аритмия. При дыхательной аритмии интервалы между сердечными сокращениями уменьшаются на вдохе и увеличиваются на выдохе. Кроме того, синусовая аритмия появляется при вегетативно-сосудистой дисфункции, при брадикардии, отражая увеличение вагусного влияния. Она часто отмечается в периоде реконвалесценции после острых инфекций. Нециклическая синусовая аритмия, не связанная с фазами дыхания, может наблюдаться при ослаблении центральных нейрогенных механизмов регуляции синусового ритма. Самостоятельного лечения синусовая аритмия у детей не требует.

РИГИДНЫЙ СИНУСОВЫЙ РИТМ характеризуется фиксированной продолжительностью сердечных циклов с колебаниями интервалов R-R менее чем 0,05 с. Уменьшение колебаний ритма закономерно происходит при тахикардии. При нормальной частоте ритма и при брадикардии ригидный ритм может возникать при поражении синусового узла и быть одним из проявлений дисфункции синусового узла, в том числе синдрома слабости синусового узла. Строго фиксированная продолжительность сердечных циклов отражает ухудшение адаптивных механизмов сердечной деятельности. После купирования пароксизмальных нарушений ритма (самостоятельного, медикаментозного или методом ЭИТ) обычно в течение нескольких часов регистрируется ригидный синусовый ритм. Длительное сохранение ригидного ритма характеризует нарушение адаптации сердечной деятельности, что способствует рецидивированию аритмии.

Выделяются дисрегуляторный и органический варианты ригидности синусового ритма. В некоторых случаях ригидность синусового ритма связана с применением медикаментов, например кордарона и бета-адреноблокаторов.

Самостоятельного лечения ригидность синусового ритма не требует. В некоторых случаях целесообразно назначение средств, улучшающих обменные процессы и адаптивные возможности сердца (рибоксин, беллоид и т.д.), но это диктуется характером основного заболевания.

Нормальный синусовый ритм



Синусовая брадикардия



Рис. 40. Типичная ЭКГ при синусовой аритмии

СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Термином «синдром слабости синусового узла» обозначаются клинико-электрокардиографические признаки, характеризующие снижение ритмогенной активности синусового узла и нарушение проведения импульсов к предсердиям в результате структурных изменений синусового узла и синоатриальной зоны.

Термин был предложен как *sick sinus syndrome* (SSS) или синдром слабости синусового узла (СССУ) в 1967 году В. Lown. Через год М. Ferrer (1968) распространила этот термин на группу брадиаритмий, вызываемых ослаблением функций СА узла и сопровождающихся соответствующей клинической симптоматикой. Вскоре удобный диагноз СССУ приобрел большую популярность. В это понятие иногда стали включать аритмические формы, не имеющие отношения к СА узлу. В ряде работ игнорировались различия между органическими и регуляторными дисфункциями СА узла. Расширительное толкование СССУ привело к тому, что отдельным больным без достаточных оснований вживляли искусственный водитель ритма сердца.

Теперь уже очевидно, что общее наименование «дисфункции СА узла» объединяет по меньшей мере три основные клинические группировки: 1. СССУ — дисфункции СА узла органической природы. 2. Регуляторные (вагусные) дисфункции СА узла. 3. Лекарственные (токсические) дисфункции СА узла.

В настоящее время в понятие СССУ вкладывают сочетание клинических и электрокардиографических признаков, отражающих структурные повреждения СА узла, его неспособность нормально выполнять функцию водителя ритма сердца и (или) обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям.

ЭТИОЛОГИЯ. По современным представлениям, СССУ полиэтиологичен, но в его основе лежат причины, приводящие к дегенеративным изменениям в синусовом узле и синоатриальной области. В качестве причин СССУ у детей могут выступать многочисленные поражения миокарда предсердий с вовлечением синусового узла при миокардитах, кардиомиопатиях, миокардиодистрофиях. СССУ может встречаться у детей с дифтерией, системной красной волчанкой, гипертонзией, опухолью сердца, прогрессирующей мышечной дистрофией Фридрейха и некоторых других заболеваниях. В синусовом узле уменьшается число пейсмекерных клеток, развивается фиброз, пролиферация коллагеновых и эластических волокон. СССУ у детей встречается после операций на предсердиях (транспозиция магистральных сосудов, дефект межпредсердной перегородки, единственное предсердие и др.), при которых в 30—50% случаев происходит прямое повреждение СА узла. Повреждение СА узла возможно при закрытых травмах грудной клетки.

Довольно широко распространены регуляторные дисфункции СА узла. Они тоже проявляются выраженной синусовой брадикардией, СА блоками и остановкой СА узла, причиной которых в большинстве случаев бывают чрезмерные воздействия блуждающего нерва на СА узел. Ва-

зовагальные (вазодепрессорные) обмороки, при которых синусовая брадикардия сочетается с артериальной гипотензией, возникают как у детей, так и у взрослых. Примером вазовагального обморока у детей является кратковременная остановка сердца во время пункции вены. Внезапная смерть («отказ» СА узла, остановка сердца) может быть следствием вагусных рефлексов, исходящих из грыжи пищеводного отверстия диафрагмы или дивертикула пищевода при рвоте, икоте, поперхивании, глотании.

Промежуточное положение между органическими и регуляторными занимают дисфункции СА узла лекарственного или экзогенно-токсического происхождения. Многие из противоаритмических препаратов I класса угнетают активность клеток СА узла, но благодаря своим ваготическим свойствам они вместо отрицательного хронотропного эффекта вызывают у людей, не имеющих дефектов СА узла, легкое ускорение синусового ритма. При CCCY преобладают реакции торможения. Нарушения автоматизма СА узла или СА блокада могут быть связаны с идиосинক্রазией к сердечным гликозидам. Трициклические антидепрессанты и соли лития в токсических дозах способны вызвать угнетение СА узла.

Экзогенно-токсические повреждения СА узла можно наблюдать при бытовых отравлениях хлорофосом, карбофосом и другими соединениями этого класса, блокирующими холинэстеразу. Известны тяжелые повреждения СА узла, вызванные отравлениями ядовитыми грибами.

Описаны семейные формы CCCY, а также у детей с пролапсом митрального клапана, у спортсменов как составная часть синдрома удлиненного интервала Q-T. Помимо гипертонуса блуждающего нерва, существуют и другие эндогенные причины регуляторных (обратимых) дисфункций СА узла. Временное угнетение его активности наблюдается, например, при гиперкальциемии, гиперкалиемии ($> 9-10$ ммоль/л). В ряде случаев имеет место идиопатический CCCY.

ПАТОГЕНЕЗ. В основе патогенеза CCCY лежит пейсмекерная слабость, характеризующаяся депрессией формирования импульса или нарушением его проведения, сочетанием депрессии и проведения. Причиной пейсмекерной слабости синусового узла в одних случаях являются морфологические изменения в узле, в других — функциональные нарушения (*рис. 41*). Органическое угнетение ритмогенной активности синусового узла следует отличать от его регуляторных (вагусных) дисфункций. Синусовая брадикардия может быть связана с медикаментозными воздействиями (чрезмерная дигитализация, воздействие бета-адреноблокаторов, верапамила, кордарона, солей лития и др.). В таких случаях брадикардия постепенно исчезает после отмены препарата.

Снижение пейсмекерной функции синусового узла индуцирует проявление автоматизма латентных водителей ритма: миграцию суправентрикулярного водителя ритма, появление замещающих комплексов и ритмов, атриовентрикулярной диссоциации. Нарушение электрофизиологических свойств предсердий обуславливает возникновение вторичных аритмий в виде пароксизмальных суправентрикулярных наруше-

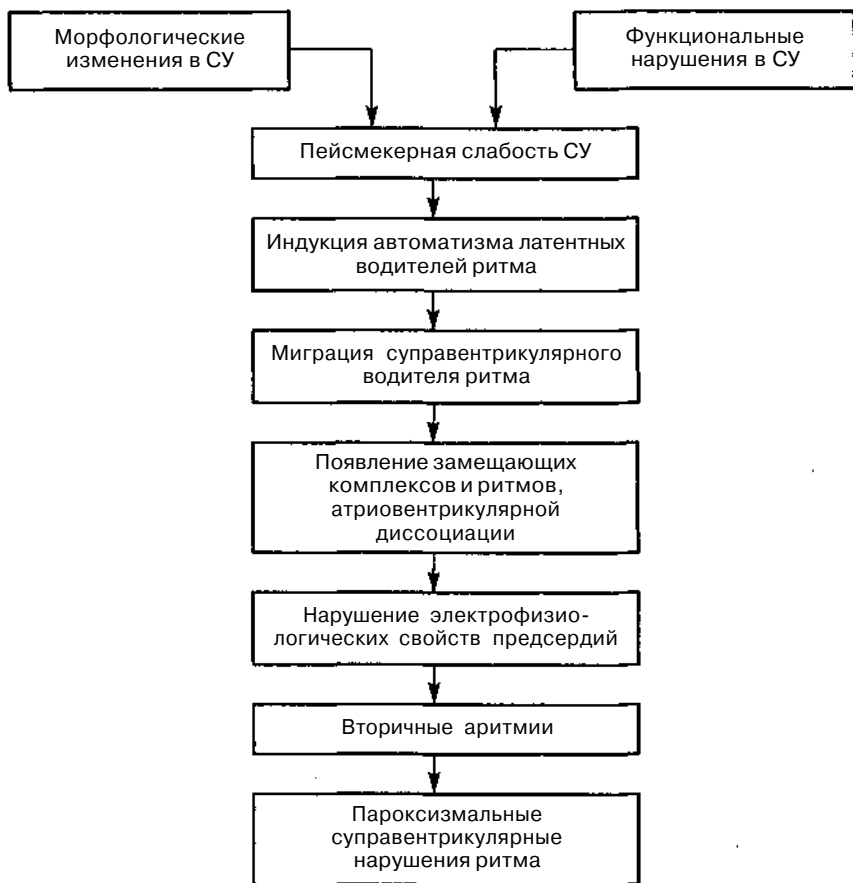


Рис. 41. Схема патогенеза синдрома слабости синусового узла

ний ритма. Синдром бради-тахикардии может предшествовать постоянной фибрилляции предсердий, как правило, брадикардической.

При пароксизмах тахикардии или под влиянием частой электрической стимуляции предсердий происходит сверхчастое подавление автоматизма синусового узла. Время восстановления функции синусового узла, характеризующее уровень синусового автоматизма, обычно удлиняется при СССУ — после окончания пароксизма или электрической стимуляции возникает длительная пауза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. У детей, больных СССУ, наблюдается постоянная слабость, повышенная утомляемость, головокружение, потемнение в глазах, плохая успеваемость в школе. Иногда отмечается пошатывание при ходьбе. Основные жалобы у детей при СССУ сводятся к синкопальным припадкам и обморокам. Нередко эти дети долго и безуспешно лечатся у неврологов и психиатров. В тяжелых слу-

чаях CCCУ, в результате длительной асистолии (отказ синусового узла, синоатриальная блокада) возникают приступы Морганьи—Адамса—Стокса (так называемые сердечные обмороки в виде внезапной потери сознания). Такой приступ может быть причиной внезапной смерти. Поэтому во всех случаях синкопе целесообразно подвергнуть детей обследованию на наличие CCCУ.

ЭКГ-ДИАГНОСТИКА. У детей при CCCУ в некоторых случаях могут быть выявлены эпизоды внезапной остановки синусового узла — длинные паузы без каких-либо закономерностей, синоатриальная блокада, замещающие комплексы и ритмы, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии или фибрилляции предсердий. Кроме того, CCCУ может сочетаться с дистальными аритмиями и блокадами, в частности, АВ блокадами и внутрижелудочковыми блокадами. CCCУ у детей имеет следующие электрокардиографические проявления (рис. 42):

- 1) постоянная и стойкая немедикаментозная и нерегуляторная синусовая брадикардия с частотой менее 50 в 1 мин в покое;
- 2) остановка (отказ) синусового узла (sinus arrest) с синусовыми паузами более 2—2,5 с;
- 3) синоатриальная блокада немедикаментозного происхождения;
- 4) повторные чередования синусовой брадикардии (длинных пауз более 2,5—3 с) с приступами фибрилляции (трепетания) предсердий либо предсердной тахикардии (синдром бради-тахикардии);
- 5) медленное и нестойкое восстановление функции синусового узла после спонтанного прекращения наджелудочковой тахикардии, электрической или фармакологической дефибрилляции (кардиоверсии), электрической стимуляции предсердий, а также после спонтанного прекращения приступа наджелудочковой тахикардии;
- 6) клинические признаки нарушения системной и/или региональной (мозговой) гемодинамики, связанные с перечисленными выше расстройствами сердечного ритма.

Периодическая регистрация ЭКГ не всегда позволяет фиксировать нарушения сердечного ритма, характерные для CCCУ. Более информативно для выявления электрокардиографических признаков CCCУ суточное мониторирование ЭКГ. Для диагностики CCCУ используют атропиновый тест. Последний считается положительным, если в ответ на внутривенное введение 0,5—1,0 мг атропина увеличивается частота эктопических (предсердных или атриовентрикулярных) импульсаций и они становятся доминантным ритмом. У больных при CCCУ атропиновый тест отрицательный и частота ритма остается менее 90 в 1 мин.



Синдром слабости синусового узла (ЧСС 135 сменяется ЧСС 75)

Рис. 42. Типичная ЭКГ при синдроме слабости синусового узла

Кроме того, при диагностике СССУ необходимо исключить: вагусный (регуляторный или рефлекторный) генез синусовой брадикардии, а также медикаментозно индуцированную синусовую брадикардию.

Синдром Морганьи—Адамса—Стокса (МАС) — настолько серьезное состояние, что заслуживает более подробного рассмотрения. Причины его состоят в ухудшении или временном прекращении мозгового кровотока при чрезмерном урежении или учащении сердечного ритма. Критическое урежение ритма, вызывающее расстройства церебральной гемодинамики, может наблюдаться при следующих ситуациях:

- «отказ» или остановка синусового узла (sinus arrest) — временная или стойкая утрата синусовым узлом автоматической функции с длинными паузами, при которых отсутствует кратность нормальному интервалу Р-Р;

- синоатриальная и атриовентрикулярная блокады высоких степеней с редким желудочковым ритмом (частота желудочкового автоматизма ниже 15 в 1 мин);

- синдром слабости синусового узла со значительным ограничением его автоматической активности, блокадами проведения и низким желудочковым автоматизмом;

- внезапное развитие синусовой брадикардии с частотой менее 25 в 1 мин, индуцированной медикаментами или возникшей в результате значительного повышения тонуса блуждающего нерва, а также при поражении центральной нервной системы в области продолговатого мозга.

Во всех этих случаях необходимо иметь в виду еще один дефект — несрабатывание механизмов физиологического (замещающего) выскользывания импульсов.

Чрезмерное учащение желудочкового ритма с резким уменьшением сердечного выброса также может приводить к развитию синкопальных состояний. Это может происходить при пароксизмальных суправентрикулярных и желудочковых тахикардиях (особенно при реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях при синдроме WPW), при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий у больных с синдромом WPW, при трепетании предсердий с атриовентрикулярным проведением 1:1.

Довольно трудно определить критическую частоту ритма, как малую, так и большую, которая сопровождается развитием синдрома МАС. Многие зависит от состояния сосудистой системы (в первую очередь сосудов головного мозга) и уровня сократительной функции миокарда. И все же тяжесть приступа пропорциональна продолжительности паузы между желудочковыми сокращениями. Эта пауза, т.е. интервал времени с момента последнего пришедшего с предсердий импульса до возникновения деятельности автоматического желудочкового центра, носит название предавтоматической паузы.

Если предавтоматическая пауза, т.е. продолжительность ишемии мозга, составляет 6—8 секунд, уже появляется слабость, головокружение, «потемнение» в глазах. Пауза в 8—10 секунд обычно приводит к обморочному состоянию вплоть до потери сознания. Отсутствие сердечной деятельности более 10 секунд сопровождается глубокой потерей сознания, а через 15 секунд могут появиться судороги. Спустя 1 минуту воз-

никают выраженные расстройства дыхания, цианоз и развивается состояние клинической смерти.

Слишком частый желудочковый ритм значительно уменьшает диастолическое наполнение желудочков, в результате — критически падает сердечный выброс и развивается ишемия мозга.

Синкопальные состояния при синдроме МАС могут иметь разную степень выраженности. В самых легких случаях возникает кратковременное головокружение, слабость, иногда преходящее состояние оглушенности, легкие расстройства зрения. В момент приступа у больного может появляться бледность. Это стертая форма синдрома МАС. Тяжелые приступы характеризуются внезапной потерей сознания. Иногда приступу предшествует «продромальное» состояние, объясняемое возникновением нарушений сердечного ритма. Картина приступа может быть достаточно яркой. Лицо больного во время приступа бледнеет, затем может появиться диффузный цианоз. Зрачки широкие со слабой реакцией на свет. Возможно появление судорог — иногда только на лице, а в некоторых случаях и на конечностях по типу джексоновских судорог. Может развиваться картина эпилептического припадка с прикусом языка, непроизвольным мочеиспусканием, пеной у рта, глубоким шумным дыханием. Это эпилептиформный синдром МАС. Иногда в результате тяжелого приступа потери сознания развиваются признаки нарушения мозгового кровообращения с преходящими параличами и парезами. Это апоплектиформный синдром МАС.

Для того, чтобы правильно установить причину мозговых расстройств в подобных ситуациях, очень важно оценить состояние сердечного ритма. У больных с синдромом МАС пульс отсутствует, резко замедлен или, напротив, резко учащен, но ослаблен. Эти же признаки выявляются при аускультации сердца. Важную информацию дает электрокардиографическое исследование.

ЛЕЧЕНИЕ. При небольшой выраженности СССУ можно попытаться отрегулировать частоту сердечного ритма с помощью холинолитиков (атропин, метацин) или симпатомиметиков (миофедрин). В комплексной терапии используются средства, улучшающие мозговую и коронарный кровоток (инстенон, кавинтон и др.). Но медикаментозная терапия в большинстве случаев дает лишь ограниченный эффект.

Основным методом лечения является постоянная электрокардиостимуляция. Показаниями к имплантации кардиостимулятора являются:

- 1) приступы Морганьи—Адамса—Стокса, даже не полностью развернутые;
- 2) нарастающие проявления дисциркуляторной энцефалопатии;
- 3) прогрессирующая недостаточность кровообращения в результате брадикардии или синдрома бради-тахикардии;
- 4) тромбоэмболические осложнения при синдроме бради-тахикардии;
- 5) недостаточная эффективность медикаментозной терапии;
- 6) наличие частых длительных (более 2,5—3 с) периодов асистолии на ЭКГ.

Если после установки кардиостимулятора появляются тахисистолические нарушения ритма, для их подавления на фоне постоянной кардиостимуляции могут быть использованы антиаритмические средства, в частности кордарон, могут назначаться сердечные гликозиды.

ЭКСТРАСИСТОЛИЯ

Экстрасистолами называют преждевременные по отношению к основному ритму возбуждения сердца или какого-либо его отдела в результате повторного входа импульса (re-entry) или повышения осцилляторной активности клеточных мембран. Экстрасистолия является одним из наиболее частых нарушений сердечного ритма у детей. Хотя точных сведений о частоте их появления не существует, но следует отметить, что редкие («функциональные») предсердные экстрасистолы при мониторинге наблюдаются примерно у половины детей со здоровым сердцем.

КЛАССИФИКАЦИЯ. 1. Локализация: по месту возникновения преждевременного возбуждения экстрасистолы разделяются на наджелудочковые (суправентрикулярные) и желудочковые. При этом наджелудочковые экстрасистолы разделяются на синусовые, предсердные и экстрасистолы из атриовентрикулярного соединения (АВ экстрасистолы).

2. По времени возникновения в сердечном цикле (в диастоле) экстрасистолы могут быть ранними, средними (обычными) и поздними (конечно-диастолические, замещающие).

3. Частота: редкие (менее 5 в 1 мин), средние по частоте — от 6 до 15 в 1 мин, частые — более 15 в 1 мин.

4. Плотность: одиночные и парные (спаренные).

5. Периодичность: спорадические или регулярные; аллоритмия, или регулярность в появлении экстрасистолы (бигеминия — экстрасистола следует после каждого основного комплекса; тригеминия — экстрасистола после каждых двух основных комплексов; квадригеминия — экстрасистола после каждых трех нормальных комплексов и т.д.).

6. Скрытый характер экстрасистолии (скрытые экстрасистолы).

7. Проведение экстрасистол: блокада проведения в антеро- и/или в ретроградном направлении; «щель» в проведении (gap), сверхнормальное проведение экстрасистол.

НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ (СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ) ЭКСТРАСИСТОЛЫ. Наджелудочковые экстрасистолы разделяются на синусовые, предсердные и экстрасистолы из атриовентрикулярного соединения (АВ-экстрасистолы).

ЭТИОЛОГИЯ. Причины возникновения суправентрикулярных экстрасистол многообразны. Суправентрикулярные экстрасистолы могут быть функциональными и органическими, хотя такое деление во

многих случаях условно. Функциональными экстрасистолы следует считать тогда, когда они возникают у детей со здоровым сердцем в результате «внешних» воздействий или причин некардиального происхождения. Это могут быть, прежде всего, нейрогенные экстрасистолы, имеющие гиперadrenergическое и вагусное происхождение. Экстрасистолы могут появляться или учащаться при психоэмоциональном напряжении, у больных с вегетативно-сосудистой дисфункцией, неврозами и связаны с усилением адренергических воздействий.

К категории функциональных относят предсердные экстрасистолы у здоровых детей и юношей высокого роста. У части из них имеются деформации грудной клетки («прямая спина», «воронкообразная грудь», «куриная грудь»), синдром Марфана или «марфаноподобные» черты, срединнорасположенное («капельное», «висячее») сердце. Эти особенности развития нередко сочетаются с проявлениями вегетативно-сосудистой дисфункции, которая, вероятно, и служит непосредственной причиной аритмии. Разумеется, во всех таких случаях требуется тщательный «поиск» ПМК. Однако находка небольшого «пролапса» (I степень) не служит основанием для автоматического «перевода» экстрасистолии (наджелудочковой аритмии) из класса функционального в класс органический, поскольку и ПМК присущ нейровегетативный дисбаланс с преобладанием симпатикотонических реакций.

К функциональным могут быть отнесены наджелудочковые экстрасистолы дисэлектролитного, токсического, дисгормонального, лекарственного происхождения, т.е. те их разновидности, которые связаны со сравнительно легкими дистрофическими изменениями в миокарде и исчезают при восстановлении его метаболизма.

При разнообразной патологии желудочно-кишечного тракта (патология желчевыводящих путей, кишечника и т.д.) причиной экстрасистолии может быть ваготония.

Среди наджелудочковых экстрасистол органической природы четко прослеживается зависимость от заболеваний сердца. В частности, нарушения ритма в виде наджелудочковой экстрасистолии могут наблюдаться у больных миокардитами, кардиомиопатиями, пороками сердца.

Еще одна часто встречающаяся форма дистрофии миокарда — тонзиллогенная — иногда проявляется лишь одними нарушениями сердечного ритма (экстрасистолами и др.), природа которых долгое время может оставаться неясной.

ПАТОГЕНЕЗ. Основными электропатофизиологическими механизмами экстрасистолии являются повторный вход импульса (re-entry) и триггерная активность (постдеполяризации). Оба механизма характеризуются патогенетической связью экстрасистолы с предшествующим возбуждением сердца, которая устанавливается по времени появления экстрасистолы после предшествующего основного возбуждения. Это предэкстрасистолический (предэктопический) интервал, или интервал сцепления. При синусовых и предсердных экстрасистолах интервал сцепления измеряется от начала последнего перед экстрасистолой синусового зубца Р до начала экстрасистолического зубца Р', а при АВ экстрасисто-

лах — между экстрасистолическим и предшествующим ему комплексом QRS. Одинаковый интервал сцепления в разных экстрасистолах свидетельствует об одном месте их возникновения (монотонные экстрасистолы). Существенная разница в продолжительности интервалов сцепления свидетельствует о происхождении их из разных источников (политопные экстрасистолы). Политопные предсердные экстрасистолы характеризуются разной формой экстрасистолического зубца P'.

Суправентрикулярные экстрасистолы при внеочередном возбуждении предсердий разряжают синусовый узел, после чего очередное его возбуждение наступает в обычное время с частотной характеристикой синусового автоматизма в данном конкретном случае. Поэтому постэкстрасистолический (постэктопический) интервал обычно равен интервалу P-R (R-R для АВ экстрасистол) основного ритма. Постэкстрасистолическая пауза при этом называется некомпенсаторной, а сумма продолжительности предэктопического и постэктопического интервалов меньше продолжительности двух циклов основного ритма.

Поскольку экстрасистолы возникают как дополнительные возбуждения, то между основными возбуждениями (комплексами) и следующими за ними экстрасистолами существуют связи и определенные временные соотношения. На ЭКГ эта зависимость проявляется в величине предэкстрасистолического (предэктопического) интервала. Предэкстрасистолический интервал называют также интервалом сцепления, т.е. сцепления с предшествующим экстрасистоле основным комплексом, продуктом которого она является. Другими словами, интервал сцепления (или предэктопический интервал) определяет время возникновения экстрасистол, которое характеризуется расстоянием между началом синусового и экстрасистолического комплексов.

При синусовых и предсердных экстрасистолах интервал сцепления измеряют от начала зубца P синусового происхождения до начала экстрасистолического зубца P. Для желудочковых экстрасистол и экстрасистол из АВ соединения интервал сцепления равен отрезку времени от начала QRS основного комплекса до начала QRS экстрасистолы.

Интервал сцепления — важнейшая характеристика экстрасистолы; его постоянство в нескольких экстрасистолах, зарегистрированных на одной и той же ЭКГ, указывает на их общий источник. Это правило относится не только к синусовому ритму, но и к фибрилляции (или трепетанию) предсердий, к другим эктопическим ритмам. Экстрасистолы, имеющие к тому же одинаковую форму, называют монотонными (однофокусными) и мономорфными. Обычно в монотонных экстрасистолах не всегда бывает полное совпадение интервалов сцепления; чаще различия между ними составляют 0,02—0,04 с, а верхний предел колебаний интервалов сцепления монотонных экстрасистол равняется 0,08 с. В предсердных монотонных экстрасистолах совпадения длины интервалов сцепления встречаются чаще, чем в желудочковых.

В тех случаях, когда предэкстрасистолические интервалы одинаковы или почти одинаковы, а форма экстрасистол различна, правильнее считать, что они исходят из одного источника. Полиморфность этих монотонных экстрасистол связана с изменением условий их проведения.

Совпадения в продолжительности интервалов сцепления экстрасистол могут быть случайными, например при экстрасистолах из левого и правого желудочков (политопные экстрасистолы).

Бифокусные экстрасистолы (право- и левопредсердные, право- и левожелудочковые, базальные и верхушечные, из переднего и заднего разветвлений левой ножки и т.д.) могут проявляться разрозненно и в виде пар, напоминающих эхокомплексы. Между тем в парных (спаренных) монотопных экстрасистолах тоже иногда можно видеть изменения формы второй экстрасистолы, что отражает дополнительную аберрантность ее проведения. Следует напомнить, что термины «групповые», «залповые» экстрасистолы практически вышли из употребления; вместо них используется термин «неустойчивая пароксизмальная тахикардия» (три и больше следующих друг за другом эктопических комплексов).

Экстрасистолы нарушают правильность синусового ритма не только потому, что они возникают преждевременно, но и благодаря формированию после них более или менее продолжительных пауз. Длина постэкстрасистолической (постэктопической) паузы зависит от того, вызывает ли экстрасистола разрядку основного водителя ритма — синоатриального (СА) узла. Экстрасистолический импульс из любого участка миокарда, не проникающий к СА узлу и, следовательно, не препятствующий выходу очередной синусовой волны возбуждения, сопровождается компенсаторной (или полной компенсаторной) паузой. Это значит, что сумма величин предэктопического и постэктопического интервалов равна двум основным сердечным циклам. Если же экстрасистола вызывает разрядку СА узла, то пауза после нее обычно бывает некомпенсаторной (или неполной компенсаторной), т.е. не настолько продолжительной, чтобы полностью компенсировать укорочение цикла, вызванное экстрасистолой. В этом случае сумма величин пред- и постэктопического интервалов меньше двух основных сердечных циклов. Иногда преждевременная разрядка экстрасистолой автоматических клеток СА узла приводит к их временному угнетению, в результате постэктопическая пауза может оказаться более продолжительной, чем компенсаторная. В физиологических условиях, по-видимому, существует механизм, защищающий СА узел от самых ранних экстрасистолических импульсов.

Необходимо упомянуть и о двух разновидностях экстрасистол, при которых практически не происходит удлинения постэктопического интервала. Одна из них — замещающие экстрасистолы, появляющиеся очень поздно в диастоле, после синусового зубца Р. Такая экстрасистола (например желудочковая) как бы заменяет нормальное возбуждение, несколько опережая его. Иногда трудно решить, не ускоренный ли это выскальзывающий (триггерный) комплекс. Другая разновидность — интерполированные (вставочные) экстрасистолы, которые вклиниваются между двумя основными комплексами без постэкстрасистолической паузы.

Синусовые экстрасистолы. Принципиальная возможность существования синусовых экстрасистол, исходящих из области синоатриального (СА) узла, доказана, но встречаются они редко — менее чем в 1% всех случаев экстрасистолии.

На ЭКГ зубцы Р синусовых экстрасистол идентичны синусовым зубцам Р в основном ритме. Отличить синусовые экстрасистолы от синусовой аритмии бывает непросто. Помогает в диагностике наличие одинаковых интервалов сцепления в экстрасистолах, не укладывающихся в рамки обычных колебаний продолжительности сердечных циклов. Постэктопические интервалы соответствуют длине синусового цикла или слегка короче его.

Предсердные экстрасистолы. При предсердных экстрасистолах экстрасистолический зубец Р' возникает раньше синусового и отличается от него формой и/или полярностью (рис. 43). Они могут быть положительными, заостренными, уширенными, двугорбыми либо сглаженными, двухфазными, а также отрицательными в различных отведениях.

Если экстрасистолы исходят из нижней части предсердий, в отведениях II, III, aVF зубцы Р' отрицательны. При экстрасистолах из нижней части левого предсердия предсердный комплекс в отведении VI имеет своеобразную форму — «купол и шпиль», «шит и меч». Иногда зубец Р' наслаивается на зубец Т предыдущего комплекса. Интервал Р'-Q(R) в экстрасистолах может иметь разную продолжительность — при верхнепредсердной эктопии он может быть нормальным или удлинненным, при нижнепредсердной — короче 0,12 с (разная удаленность источника от АВ соединения).

Желудочковый комплекс в экстрасистолах имеет суправентрикулярную (обычную) форму, но при ранних экстрасистолах комплекс QRS часто имеет aberrantную форму, так как застает внутрижелудочковую проводящую систему (чаще правую ножку пучка Гиса, так как она имеет более продолжительный рефрактерный период, чем левая) в состоянии частичной рефрактерности. При предсердной экстрасистоле комплекс QRS становится расширенным и зазубренным. Ранние экстрасистолы могут быть и полностью заблокированными, т.е. они не проводятся к желудочкам. На ЭКГ после экстрасистолического зубца Р' нет комплекса QRS.

Бывает и так, что заблокированный зубец Р неразличим, поскольку он наслаивается на зубец Т предыдущего комплекса. В этих случаях постэкстрасистолическая пауза, которая имеет ту же продолжительность, что и в проведенных экстрасистолах, может имитировать СА блокаду II степени. Деформация зубца Т перед паузой указывает на его слияние с экстрасистолическим зубцом. Такой зубец Р хорошо виден на ЧПЭКГ.

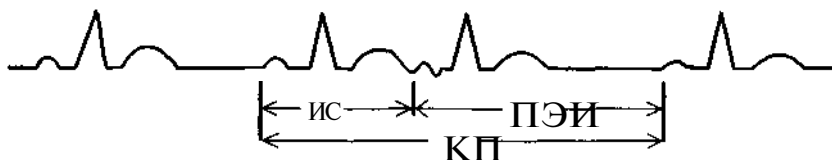


Рис. 43. Предсердная экстрасистола (схема)

Условные обозначения: ИС — интервал сцепления;

ПЭИ — постэкстрасистолический интервал; КП — компенсаторная пауза

Компенсаторная пауза при предсердных экстрасистолах неполная. Это позволяет отличить предсердную экстрасистолу с абберацией QRS от желудочковой в тех случаях, когда экстрасистолический зубец P' плохо различим.

Экстрасистолы из атриовентрикулярного соединения (АВ экстрасистолы). Возбуждение предсердий при АВ экстрасистолах происходит ретроградно, но чаще всего одновременно с активацией желудочков. Экстрасистолический зубец P' наслаивается на комплекс QRS и становится неразличимым. Если ретроградное возбуждение предсердий происходит медленнее, чем возбуждение желудочков, отрицательный экстрасистолический зубец P' регистрируется после комплекса QRS. Возможно опережающее возбуждение предсердий, если возбуждение желудочков замедлено. В этих случаях отрицательный зубец P фиксируется перед абберантным комплексом QRS, что создает ситуацию, очень сходную с нижнепредсердными экстрасистолами.

Обычно комплекс QRS при АВ экстрасистолах имеет нормальную суправентрикулярную форму, так как желудочки возбуждаются в обычном порядке (рис. 44). Возможна абберация желудочкового комплекса, что создает сходство с желудочковой экстрасистолой. В этих случаях основные отличия — в продолжительности компенсаторной паузы.

При АВ экстрасистолах компенсаторная пауза обычно неполная, так как ретроградное возбуждение предсердий разряжает синусовый узел. Сумма пред- и постэктопических интервалов меньше продолжительности двух циклов основного ритма.

В некоторых случаях возбуждение предсердий не достигает зоны синусового узла и не происходит его разрядки. Поскольку синусовый узел активируется в своем обычном ритме, сумма предэктопического и постэктопического интервалов становится равной продолжительности двух циклов основного ритма — компенсаторная пауза будет полной.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. Редкие суправентрикулярные экстрасистолы не имеют клинического значения, если есть уверенность, что они функциональные. Довольно часто суправентрикулярные экстрасистолы субъективно не ощущаются. В первую очередь это относится к средним (обычным) экстрасистолам с достаточно продолжительным интервалом сцепления. Большая частота экстрасистол (более 5—6 в 1 мин),

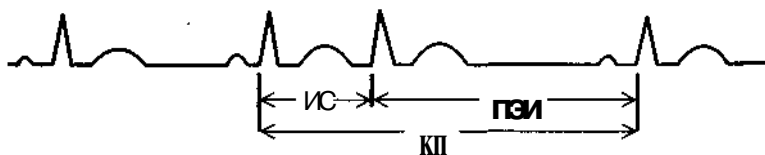


Рис. 44. Атриовентрикулярная узловая экстрасистола (схема)

Условные обозначения: ИС — интервал сцепления;
ПЭИ — постэкстрасистолический интервал; КП — компенсаторная пауза

связь их с признаками воспалительных и глубоких дистрофических изменений миокарда свидетельствует об их органической природе. Экстрасистолы сами могут нарушать гемодинамику, ухудшая наполнение желудочков, и способствовать прогрессированию сердечной недостаточности. К «неблагоприятным» в клиническом отношении могут быть отнесены ранние предсердные экстрасистолы, при которых предсердия сокращаются при закрытых атриовентрикулярных клапанах, т.е. систолы предсердий и желудочков совпадают (на ЭКГ эктопический Р наслаивается на сегмент ST или восходящую часть зубца Т). Вот эти экстрасистолы могут восприниматься больными довольно тяжело в виде ощущений перебоев, толчков в области сердца. Нередко частые ранние экстрасистолы сопровождаются затруднением дыхания, покашливанием, что связано с некоторым застоем в малом круге в результате совпадения систол предсердий и желудочков.

Суправентрикулярные экстрасистолы могут провоцировать суправентрикулярные тахикардии и фибрилляцию предсердий и приобретают прогностическое значение в отношении развития тяжелых нарушений ритма.

ЛЕЧЕНИЕ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ. Редкие функциональные экстрасистолы не требуют назначения антиаритмической терапии, но если экстрасистолия становится частой и приобретает характер невротизирующего фактора, необходимо прибегнуть к профилактическим и лечебным воздействиям. Нейрогенные экстрасистолы могут иметь гиперadrenergическое (симпатикотоническое) и парасимпатическое (вагусное) происхождение. В первом варианте экстрасистолы возникают в дневное время в связи с нагрузочными, стрессорными воздействиями, а во втором варианте это ночные, рефлекторные, возникающие в покое экстрасистолы.

Экстрасистолия гиперadrenergического генеза требует урегулирования режима труда и отдыха, психоэмоционального статуса. Целесообразна консультация невролога и психотерапевта, если выявляются симптомы вегетативной дисфункции, невроза. Показана лечебная физкультура, физиотерапевтические воздействия. Рекомендуются исключить употребление крепкого чая, кофе. Необходимо учесть, что лекарственные препараты с симпатомиметическим действием тоже могут провоцировать экстрасистолию (все бета-адреномиметики, метилксантины).

Для подавления предсердной экстрасистолы и преимущественно адренергического генеза с успехом используются бета-адреноблокаторы — пропранолол (анаприлин), окспренолол (тразикор), метопролол и т.д. Как правило, используются средние дозы бета-адреноблокаторов (анаприлин и тразикор по 20 мг и метопролол по 25 мг 3—4 раза в день). Обычно бывает достаточен 2—3-недельный курс терапии, после чего можно перейти на поддерживающую терапию (30—60 мг анаприлина в сутки) или ограничиться приемом бета-адреноблокаторов в случаях необходимости (при повторном появлении или усилении экстрасистолы). Суправентрикулярная экстрасистолия может быть надежно устранена кальциевыми блокаторами (изоптин, верапамил по 20—40 мг 3—4 раза в день).

Рефлекторная экстрасистолия парасимпатического генеза может быть устранена при уменьшении вагусных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Могут оказаться целесообразными беллатаминал по I таб. 2—3 раза в день, но-шпа 40 мг по 1—2 табл. 2—3 раза в день, церукал 10 мг 3 раза в день до еды. При дискинезии желчевыводящих путей в зависимости от ее вида рекомендуются желчегонные средства или спазмолитики. При метеоризме рекомендуется диета и ферментные препараты (фестал, панзинорм и т.д.). Больным необходимо назначать препараты калия.

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ЭКСТРАСИСТОЛЫ - наиболее часто встречающаяся форма экстрасистолии.

ЭТИОЛОГИЯ. Редкие экстрасистолы могут быть зафиксированы у 2/3 здоровых детей. Они чаще всего не ощущаются или не имеют какого-либо клинического значения. Так же, как и предсердные, желудочковые экстрасистолы разделяются на функциональные и органические. Функциональные экстрасистолы имеют нейрогенное (психогенное, рефлекторное, дисрегуляторное), дисэлектролитное, дистормональное происхождение.

Органические желудочковые экстрасистолы регистрируются практически у всех больных с патологией миокарда (миокардиты, кардиомиопатии, тяжелые миокардиодистрофии). Желудочковая экстрасистолия часто осложняет течение приобретенных и врожденных пороков сердца. Причиной экстрасистолии могут быть гемодинамически значимый пролапс митрального клапана, ложные хорды левого желудочка (нитевидные сухожильно-мышечные образования, соединяющие верхушки папиллярных мышц между собой или со стенкой желудочка, а также расположенные между различными участками свободной стенки желудочка).

Следует отметить «лекарственную» желудочковую экстрасистолию. Она может быть связана с дигиталисной интоксикацией (в этих случаях экстрасистолия часто приобретает характер аллоритмии). Кроме того, возможно аритмогенное воздействие антиаритмических препаратов, симпатомиметиков, многих других лекарств (эуфиллин, эфедрин, кофеин, диуретики, глюкокортикоиды, антидепрессанты и т.д.).

ПАТОГЕНЕЗ. Основные патогенетические механизмы желудочковых экстрасистол — механизмы re-entry и триггерной активности (постдеполяризации). По связи с предшествующим циклом экстрасистолы делятся на средние и поздние, а также ранние и сверххранение, различающиеся продолжительностью интервала сцепления. Эктопический желудочковый импульс не проводится ретроградно через АВ соединение и не вызывает разрядку синусового узла. Синусовый узел активируется в положенном ритме, но следующее за экстрасистолой предсердное возбуждение блокируется в проводящей системе желудочков. Такая экстрасистола сопровождается полной компенсаторной паузой — сумма предэктопического и постэктопического интервалов равна продолжительности двух циклов основного синусового ритма. Желудочно-

вые экстрасистолы иногда бывают интерполированными, т.е. вставленными между двумя нормальными сокращениями. Чаще всего это наблюдается при синусовой брадикардии, когда желудочки успевают после экстрасистолы выйти из рефрактерности перед очередным синусовым возбуждением.

Интервал сцепления желудочковых экстрасистол измеряется от начала комплекса QRS последнего синусового возбуждения до начала экстрасистолического QRS, а постэкстрасистолический интервал — от начала экстрасистолического до начала последующего синусового комплекса QRS.

ЭКГ-ДИАГНОСТИКА. Желудочковая экстрасистола возникает под влиянием импульса, исходящего из проводящей системы одного из желудочков. Поэтому перед экстрасистолическим комплексом QRS отсутствует предсердный зубец Р (рис. 45).

Причем сначала возбуждение охватывает тот желудочек, из которого возникла экстрасистола, а затем с опозданием распространяется на другой желудочек. В результате такой aberrantное™ распространения импульса комплекс QRS расширяется и деформируется. Вторично по отношению к изменению деполяризации изменяется и реполяризация — ST-T дискордантны по отношению к QRS.

Экстрасистолы, исходящие из левого желудочка, в грудных отведениях формируют блокаду правой ножки (поскольку возбуждение правого желудочка запаздывает). Соответственно, правожелудочковые экстрасистолы имеют морфологию блокады левой ножки в связи с запаздывающей деполяризацией левого желудочка. Более точная топическая диагностика желудочковых экстрасистол довольно сложна и базируется на векторном анализе экстрасистолического комплекса. Если экстрасистолы возникают ближе к верхушке сердца, то сходство с блокадой одной из ножек пучка Гиса уменьшается. Перегородочные экстрасистолы могут формировать комплекс, похожий на суправентрикулярный с шириной QRS менее 0,12 с, а начало QRS деформировано наподобие волны дельта.

Одинаковые интервалы сцепления свидетельствуют о том, что имеется единый источник их возникновения (монотопная экстрасистолия). Для монотопных желудочковых экстрасистол возможны колебания интервалов сцепления в пределах 0,08 с. Существенные различия в интервалах сцепления характерны для разных источников их формирования — бифокусные, полифокусные (политопные) экстрасистолы.

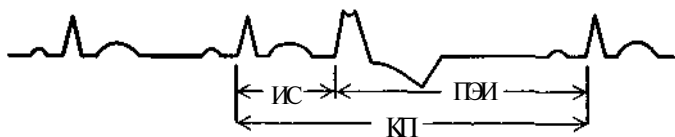


Рис. 45. Желудочковая экстрасистола

Условные обозначения: ИС — интервал сцепления;

ПЭИ — постэкстрасистолический интервал; КП — компенсаторная пауза

Форма желудочковых экстрасистолических комплексов в одном и том же отведении может быть одинаковой (мономорфные экстрасистолы) или разной (полиморфные экстрасистолы). Полиморфные экстрасистолы могут свидетельствовать о существовании разных источников эктопии. Но полиморфизм экстрасистол может отмечаться и при едином источнике их возникновения, что связано с особенностями функционального состояния проводящей системы желудочков. При значительных различиях интервалов сцепления и одинаковой форме экстрасистол следует подумать о парасистолии.

В некоторых случаях желудочковая экстрасистолия приобретает упорядоченный характер (аллоритмия), при котором экстрасистолы возникают в определенной последовательности после возбуждений основного ритма (би-, три-, квадригеминия).

Желудочковые экстрасистолы характеризуются удлинненным, пост-экстрасистолическим интервалом, полной компенсаторной паузой, так как экстрасистола не разряжает ретроградно синусовый узел. Возможно расположение желудочковых экстрасистол между двумя сокращениями синусового ритма (интерполированные экстрасистолы).

Можно отметить и некоторые особенности морфологии желудочковых экстрасистол, зависящие от их этиологии. Относительно «благоприятные» (функциональные) желудочковые экстрасистолы обычно высокоамплитудные (более 20 мм), ширина QRS не превышает 0,12 с, сегмент ST дискордантен к QRS, волна Т асимметрична. Желудочковые экстрасистолы, связанные с органическими изменениями в сердце, чаще низковольтные, QRS зазубрен и не напоминает форму блокады ножек пучка Гиса, сегмент ST и зубец Т могут быть направлены в ту же сторону, что и комплекс QRS.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. У здоровых детей редкие желудочковые экстрасистолы в большинстве случаев практически не ощущаются и никак не влияют на гемодинамику. Естественно, лечения в таких случаях не требуется, функциональные экстрасистолы у невротизированных детей субъективно переносятся тяжело, хотя и не являются признаком тяжелого поражения миокарда. Существует даже правило, хотя и не абсолютное, что чем больше ощущаются экстрасистолы, тем менее вероятно тяжелое поражение миокарда.

При органических заболеваниях сердца желудочковые экстрасистолы влияют на гемодинамику и имеют определенное диагностическое и прогностическое значение. Частые желудочковые экстрасистолы свидетельствуют о серьезном поражении миокарда, достоверно снижают минутный объем и ухудшают регионарную и системную гемодинамику.

Наиболее опасны ранние экстрасистолы, при которых экстрасистолический QRS наслаивается на волну Т предшествующего комплекса. В этих случаях экстрасистола может попасть в «ранимую фазу» и спровоцировать фибрилляцию желудочков.

Правда, исследования последних лет указывают на то, что желудочковая тахикардия может возникать и вне связи со злокачественными экстрасистолами, и в этом смысле не только феномен «R на T» является прогностически серьезным.

Дигиталисно-токсическая желудочковая экстрасистолия проявляется в виде монотонных полиморфных экстрасистол или бигиминии, особенно в сочетании с АВ блокадой. Политопные экстрасистолы часто встречаются при нарушениях электролитного и кислотно-щелочного равновесия.

ЛЕЧЕНИЕ. Выбор методов лечения и антиаритмических средств диктуется происхождением экстрасистолии, ее топикой, влиянием на гемодинамику и прогностическим значением.

Функциональные желудочковые экстрасистолы нейрогенного (психогенного) происхождения требуют урегулирования психоэмоционального статуса с использованием немедикаментозных и медикаментозных воздействий. При гиперadreнергических реакциях показано применение бета-адреноблокаторов (анаприлин).

Рефлекторная желудочковая экстрасистол и я парасимпатического генеза устраняется по тем же принципам, что и аналогичный вариант предсердной экстрасистолии, путем уменьшения вагусных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта (режим питания, прием спазмолитиков, желчегонных средств, ферментных препаратов). Целесообразно бывает назначение беллатаминала, при брадикардии — метацина.

Лечение экстрасистолии органической природы во многом определяется характером основного заболевания.

Обычно используются различные антиаритмические препараты, подбираемые индивидуально эмпирически или востром фармакологическом тесте. Следует еще раз отметить, что длительное применение антиаритмических препаратов IC и IA класса связано с риском развития аритмогенного действия, а препараты IB класса, которые можно применить внутрь (токаинид, дифенин), не отличаются высокой эффективностью. Иногда после подавления экстрасистолии и последующего относительно недлительного применения (в течение 2—4 недель) препаратов I класса, аритмия не возобновляется. Но если возникает необходимость длительной поддерживающей терапии, предпочтение отдается препаратам II—IV классов. При комбинации суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол применяются препараты IA, IC класса, бета-адреноблокаторы. В тех случаях, когда другие антиаритмические средства неэффективны, используется кордарон, но в связи с тем, что кордарон довольно часто вызывает побочные эффекты, его следует применять только в случаях тяжелых или угрожающих развитием внезапной смерти аритмий.

Назначение антиаритмических препаратов следует сочетать с препаратами калия (аспаркам, панангин). Калий, в том числе внутривенно, используется при дигиталисно-токсической экстрасистолии. В случаях остро возникающей на фоне гликозидотерапии частой желудочковой экстрасистолии может быть введен лидокаин. При высокой чувствительности больных к сердечным гликозидам возможно их сочетание с лифенином, который наряду с подавлением желудочковой экстрасистолии может укорачивать (восстанавливать) атриовентрикулярное проведение. Гликозидная экстрасистолия может устраняться бета-адреноблокаторами.

Желудочковая экстрасистолия считается одним из важнейших противопоказаний к лечению сердечными гликозидами. Однако уже давно

подмечено, что экстрасистолы могут не только появляться, но и исчезать под влиянием сердечных гликозидов. Если причины экстрасистолии кроются в дистрофических изменениях миокарда, то восстановление нарушенного обмена под влиянием сердечных гликозидов, прямое или косвенное, опосредованное улучшением условий гемодинамики, может привести к их устранению. Экстрасистол и я вегетативного' (симпатического) происхождения может быть снята ваготропным влиянием гликозидов. Если экстрасистолы существуют до приема гликозидов, их можно попытаться использовать, соблюдая при этом крайнюю осторожность. Экстрасистолы, возникающие на фоне гликозидотерапии, вероятнее всего имеют дигиталисно-токсическое происхождение и требуют отмены сердечных гликозидов.

МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ (ФИБРИЛЛЯЦИЯ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ)

Мерцательная аритмия характеризуется дезорганизацией электрических процессов в предсердиях с формированием в них от 400 до 700 импульсов в минуту, возбуждающих лишь отдельные группы мышечных волокон. При этом исчезают координированные систолические сокращения предсердий, а желудочковые сокращения становятся нерегулярными.

Мерцательная аритмия является одним из самых тяжелых и в то же время малоизученных нарушений ритма у детей. В педиатрической практике мерцательная аритмия встречается достаточно редко, составляя около 1,5% всей сердечно-сосудистой патологии и 5,6% всех нарушений сердечного ритма. С возрастом частота данной аритмии в популяции возрастает и у лиц старше 60 лет достигает 13%. Такая высокая частота встречаемости данной патологии у взрослых послужила основанием для проведения обширных, в том числе международных, коллаборативных исследований и разработки методов медикаментозной и хирургической коррекции. В то же время невозможность объединить в условиях одной клиники достаточное количество наблюдений за детьми с мерцательной аритмией ограничила педиатрические исследования описанием единичных клинических наблюдений. Вместе с тем, высокая частота осложнений, таких как сердечная недостаточность, тромбоэмболии, аритмогенная кардиомиопатия, остановка сердца и связанный с ними высокий (17—21%) риск летального исхода ставят проблему диагностики и лечения мерцательной аритмии у детей в ряд наиболее актуальных педиатрических проблем.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Современные принципы классификации мерцательной аритмии основываются на анализе характера клинического течения, этиологических факторов и электрофизиологических механизмов. Выделяют пароксизмальную и хроническую формы мерцания. В отличие от взрослых в подавляющем большинстве случаев у детей диагностируется хроническая форма, которая встречается в 64% случаев.

Согласно электрофизиологической классификации, принято выделять фибрилляцию и трепетание предсердий. Во время фибрилляции в миокарде предсердий происходит полная дезорганизация электрических процессов. От 400 до 700 беспорядочных импульсов в минуту охватывают лишь отдельные мышечные волокна или небольшие группы волокон, что исключает возможность координированного систолического сокращения предсердий. В отличие от фибрилляции, при трепетании предсердий отмечается правильный координированный предсердный ритм с частотой от 250 до 300 в минуту.

ЭТИОЛОГИЯ. Среди этиологических факторов, способствующих возникновению мерцательной аритмии, выделяют врожденные пороки сердца (транспозиция магистральных артерий, дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, атриовентрикулярная коммуникация, аномальный дренаж легочных вен, врожденная митральная недостаточность, аномалия Эбштейна).

В 30% случаев мерцательная аритмия встречается при отсутствии органического поражения миокарда и расценивается как идиопатическая. Отдельно выделяется мерцательная аритмия как раннее или позднее послеоперационное осложнение. Морфологическим субстратом аритмии у детей в этих случаях служит повреждение проводящей системы сердца (особенно зоны синусового узла), манипуляции в области мелких ветвей коронарных артерий и коронарного синуса, формирование Рубцовых тканей. Наиболее высок риск развития аритмии у пациентов после внутрисердечной коррекции транспозиции магистральных артерий.

Наиболее часто имеет место идиопатическая форма мерцательной аритмии — в 30% случаев, на долю врожденных пороков сердца приходится 25%, а остальные случаи равномерно представлены фиброэластом, кардиомиопатиями, опухолями правого предсердия и послеоперационными осложнениями.

ПАТОГЕНЕЗ. Экспериментально и клинически доказана возможность существования трех основных механизмов мерцательной аритмии: циркуляции (re-entry) волны электрического возбуждения по миокарду предсердий, частого образования импульсов в нескольких эктопических предсердных очагах и ранней, или задержанной, деполяризации, исходящей от основного потенциала действия. Наиболее хорошо изучен первый из трех перечисленных механизмов.

Имеется большое число экспериментальных наблюдений, показывающих, что циркуляция возбуждения вокруг анатомических отверстий, патологических препятствий, рубцовой ткани может вызывать мерцание предсердий. При фиброзе или растяжении предсердной ткани происходит электрическая фрагментация участков миокарда предсердий, что способствует формированию устойчивой циркуляции патологического возбуждения. Предполагают, что возникающее во время мерцательной аритмии перерастяжение предсердий в свою очередь ведет к изменению состояния мембранных калиевых каналов, вовлеченных в процесс реполяризации, что увеличивает длительность рефрактерного периода

и потенциала действия. Поэтому длительно существующая мерцательная аритмия, как правило, рецидивирует после восстановления синусового ритма.

В реализации конкретного электрофизиологического механизма аномального возбуждения предсердий при мерцательной аритмии определенная роль принадлежит изменению неировегетативной регуляции сердечного ритма. Вероятность возникновения мерцания предсердий линейно возрастает при увеличении частоты вагусной стимуляции сердца. В этих случаях ацетилхолин блокирует медленные кальциевые каналы, что приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода и увеличению скорости проведения по предсердному миокарду. В эксперименте на животных стимуляция вагуса вызывала увеличение частоты мерцания.

В последнее время уделяется внимание теории раннего апоптоза клеток предсердной ткани, или «программируемой клеточной гибели». Апоптоз — это физиологическая клеточная гибель, когда быстро и без последующего воспаления удаляются генетически несостоятельные и «старые» клетки, что в итоге способствует сохранению нормальной тканевой структуры. Ранняя гибель кардиомиоцитов приводит к возникновению аритмогенных нарушений.

Определенная роль в патогенезе мерцательной аритмии принадлежит гормональному дисбалансу. Наиболее изучено действие тиреоидных гормонов на миокард, заключающееся в разобщении окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания. В результате снижается содержание АТФ и других энергетических субстратов, увеличивается число адренорецепторов и их чувствительность, снижается концентрация ионов калия и повышается содержание ионов натрия, что приводит к снижению пороговой возбудимости миокарда в различных участках предсердной ткани.

Важное значение в возникновении и поддержании фибрилляции предсердий придается нарушению функциональной активности синусового узла (синдром слабости синусового узла) и активации дополнительных проводящих путей (синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ заболевания у детей зависят от формы мерцательной аритмии, возраста ребенка, наличия сопутствующих поражений сердца и степени атриовентрикулярного проведения импульсов.

Самочувствие детей, несмотря на тяжелое нарушение ритма, страдает не всегда. Часто дети с хронической формой мерцательной аритмии в течение ряда лет не имеют признаков сердечной декомпенсации и не получают антиаритмических препаратов. При сохранной систолической функции миокарда желудочков и нормальной частоте ритма сердца состояние детей может длительно оставаться стабильным, жалобы, как правило, отсутствуют, что не позволяет своевременно диагностировать заболевание. Данная форма аритмии более чем у 60% детей обнаруживается при скрининговых и профилактических обследованиях. В остальных случаях причиной обращения к врачу может послужить появление признаков недостаточности кровообращения — одышки при физической нагрузке и в покое, сердцебиения.

При идиопатическом хроническом мерцании предсердий дети старшего возраста обращаются с жалобами на кардиалгии, головную боль и головокружение. Длительно существующая мерцательная аритмия сопровождается развитием аритмогенной кардиомиопатии, проявления которой исчезают после восстановления синусового ритма или замедления частоты сокращения желудочков.

В отличие от хронической, пароксизмальная форма мерцательной аритмии всегда проявляется резким нарушением самочувствия ребенка. У детей раннего возраста отмечается выраженное беспокойство, отказ от еды, бледность кожных покровов, тахипноэ, повышенная потливость, цианоз носогубного треугольника, рвота. При мерцательной аритмии из нормального цикла сердечного сокращения исключается или является функционально неэффективной систола предсердий. Вследствие этого уменьшается наполнение желудочков, что клинически наиболее заметно у новорожденных и детей младшего возраста. Высокая частота проведения импульсов на желудочки (1:1 и 2:1) приводит к нарушению гемодинамики на фоне резкого укорочения фазы диастолического расслабления желудочков и снижения минутного объема сердца. Развиваются сердечная недостаточность и клинические проявления гипоксии мозга. У детей старшего возраста приступ мерцания предсердий сопровождается ощущениями сердцебиения (при высокой частоте сокращения желудочков), перебоев и болей в области сердца. Ритм сердца неправильный, нередко отмечается дефицит пульса. Возможно развитие предсинкопальных и синкопальных состояний.

При большинстве врожденных пороков сердца появление мерцательной аритмии резко ухудшает состояние ребенка и способствует более быстрому развитию декомпенсации. Риск тромбоэмболии высок у пациентов с изначальным нарушением свертывающей системы крови, например у больных с «синими» пороками сердца.

Группу риска по возникновению мерцательной аритмии составляют: новорожденные (без врожденных пороков сердца), имеющие клинические признаки постгипоксической энцефалопатии, брадикардию, замедление внутрипредсердной и атриовентрикулярной проводимости; пациенты с дилатацией левого или правого предсердий (более 50% от верхней границы возрастной нормы по данным эхокардиографии); дети с выраженной недостаточностью митрального или трикуспидального клапанов; дети с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта; дети с синдромом слабости синусового узла; дети, оперированные по поводу врожденных пороков сердца.

ЭКГ-ДИАГНОСТИКА. При аускультации можно только заподозрить нарушение ритма по нерегулярным хаотичным сердечным сокращениям. Диагноз устанавливается после электрокардиографического обследования.

Признаками трепетания предсердий на ЭКГ являются (рис. 46): быстрые регулярные пилообразные волны (F-волны) в двух и более отведениях: частота F-волн от 250 до 350 в минуту, отсутствие изоэлектриче-

ской линии; нерегулярные желудочковые комплексы нормальной морфологии или деформированные вследствие наложения на F-волны или аномального проведения импульса по дополнительным проводящим путям.

Фибрилляция предсердий распознается по следующим признакам (рис. 46): на ЭКГ регистрируются различные по амплитуде, морфологии и продолжительности F-волны на фоне отсутствия предсердного зубца P, частота F-волн от 400 до 700 в минуту; нерегулярный желудочковый ритм; нормальные или aberrантные комплексы QRS. Считают, что крупноволновая фибрилляция предсердий коррелирует с увеличением размеров предсердий.

В большинстве случаев при мерцательной аритмии у новорожденных и детей раннего возраста атриовентрикулярное проведение ускорено и может распространяться на желудочки с коэффициентом 2:1 и 1:1. Другая группа детей с риском быстрого атриовентрикулярного проведения — больные с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта, у которых имеется высокий риск развития фибрилляции желудочков. У детей старшего возраста в большинстве случаев имеет место атриовентрикулярное проведение с коэффициентами 3:1—4:1.

Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 ч позволяет в первую очередь выявить мерцательную аритмию как причину синкопальных состояний. Для этого необходима, как правило, многократная запись или длительное (до 7 дней) мониторирование в режиме «по требованию». В ряде случаев при этом исследовании удастся зарегистрировать короткие пробежки мерцательной аритмии, не сопровождающиеся клинической симптоматикой, которые позволяют оценить время восстановления функции синусового узла и тем самым исключить или диагностировать синдром слабости синусового узла. Особую ценность для определения клинического состояния больного и прогноза имеет оценка длительности пауз сердечного ритма. Асистолия более 1,5 с у детей в возрасте до 5 лет и более 2 с у более старших детей должна рассматриваться как фактор риска развития синкопальных состояний.

До середины 90-х годов обязательным методом исследования при мерцательной аритмии считали чреспищеводную программированную электрическую стимуляцию предсердий. Однако в последние годы показано, что корреляция значений ряда основных показателей, получен-



Рис. 46. ЭКГ изменения при трепетании (а) и фибрилляции (б) предсердий

ных при этом исследовании и методом холтеровского мониторингирования, очень высока, что позволяет ограничить показания к проведению чреспищеводной стимуляции у детей с мерцательной аритмией.

Эхокардиографическое исследование применяется для оценки параметров внутрисердечной гемодинамики, выявления врожденных пороков сердца, опухолей, признаков аритмогенной дисплазии предсердий и другой органической патологии сердца. Нестабильность гемодинамики при возникновении мерцания предсердий более вероятна при наличии систолической дисфункции левого желудочка или в тех случаях, когда за счет сокращения левого предсердия обеспечивается более 40% наполнения левого желудочка. Электрокардиография высокого разрешения является новым методом прогнозирования развития пароксизмов мерцательной аритмии на основании оценки параметров поздних потенциалов предсердий. Кроме того, у 40—45% больных с мерцательной аритмией выявляются и поздние потенциалы желудочков, что требует дальнейшего исследования для установления возможности их взаимосвязи.

ЛЕЧЕНИЕ. Часто рецидивирующие пароксизмы мерцательной аритмии, длительные эпизоды аритмии с развитием аритмогенной кардиопатии значительно снижают трудоспособность и качество жизни больных, требуя проведения дифференцированной превентивной фармакологической терапии.

Лечение мерцательной аритмии предполагает три этапа: конверсию ритма, поддержание синусового ритма и контроль атриовентрикулярного проведения и ритма желудочков.

При остро возникшей аритмии на первый план выступают мероприятия по конверсии ритма. Электроимпульсная терапия, используемая в терапевтической практике, для педиатров не всегда применима. Метод фармакологической кардиоверсии является методом выбора для купирования аритмии у детей. Важно отметить, что эффективность терапии зависит от длительности эпизода аритмии.

Из антиаритмических препаратов наиболее часто и давно используется дигоксин. Он показан детям с признаками сердечной недостаточности в сочетании с другими антиаритмическими препаратами (1А группы) при купировании аритмии либо для контроля атриовентрикулярного проведения при хронической форме аритмии. Дигоксин противопоказан при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта.

Из I класса антиаритмических препаратов для конверсии ритма используют препараты 1А класса (хинидин, аймалин, неогилуритмал, прокаинамид, дизопирамид) и 1С класса (пропафенон /ритмонорм/), флекаинид). Дающие паголитический эффект препараты 1А класса следует применять совместно с дигоксином, чтобы избежать проведения на желудочки во время тахикардии 1:1 и развития фибрилляции желудочков. Эти препараты наиболее эффективны при идиопатической мерцательной аритмии, их не следует применять при значительном нарушении сократительной функции миокарда желудочков.

Антиаритмические препараты II класса — бета-адреноблокаторы (пропранолол) могут быть эффективными при купировании пароксизмов

симпатикозависимой фибрилляции предсердий и не применяются для терапии вагозависимой формы; при хронической фибрилляции или трепетании предсердий препараты этого класса можно использовать для контроля частоты желудочкового ритма.

Назначение антиаритмического препарата III класса — амиодарона внутрь — медленный, недостаточно эффективный метод восстановления синусового ритма, препарат часто оказывает действие даже в случаях длительно существующей аритмии. При хронической форме мерцательной аритмии амиодарон используется для контроля ритма желудочков. Применение соталола, также относящегося к этой группе, ограничивается регуляцией желудочкового ответа при тахиформе аритмии.

Применение антагонистов кальциевых каналов — IV класс антиаритмических препаратов (верапамил) показано для контроля частоты желудочкового ритма. Препарат противопоказан при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта.

Назначение антиаритмических препаратов противопоказано пациентам с брадисистолической формой аритмии. Перспективным направлением совершенствования методов медикаментозной терапии мерцательной аритмии в детском возрасте является применение мембраностабилизирующих, антиоксидантных и нейрометаболических препаратов, воздействующих на нейровегетативные и метаболические механизмы аритмии.

Показанием для хирургического лечения аритмии является отсутствие эффекта от проводимой терапии и нарастание признаков сердечной декомпенсации.

Немедикаментозное лечение включает проведение следующих методов: 1) закрытой радиочастотной катетерной абляции аритмогенных зон правого предсердия в зоне «isthmus» (у больных с идиопатическим трепетанием); 2) операций «коридор» и «лабиринт», разделяющих миокард предсердий на небольшие участки и предотвращающих циркуляцию возбуждения; 3) катетерной абляции атриовентрикулярного соединения с последующей имплантацией двухкамерного электрокардиостимулятора; 4) имплантации предсердного дефибриллятора; 5) у детей, имеющих сочетание врожденного порока сердца и мерцательной аритмии, во время операции проводится одномоментная коррекция порока и аритмии. Нормализация гемодинамики после хирургической коррекции порока даже без хирургического лечения аритмии в большинстве случаев приводит к восстановлению ритма или к успеху антиаритмической терапии.

ПРОГНОЗ. По некоторым данным летальность составляет 17% в первые 3 года от манифестации аритмии. Вероятность неблагоприятного исхода повышается у детей с органической сердечной патологией, при развитии кардиомиопатии, увеличении размеров предсердий по данным эхокардиографии и резистентности к медикаментозной терапии. Внезапная смерть может быть связана с проаритмическим эффектом лекарственных препаратов. В то же время эффективное использование антиаритмиков снижает риск внезапной смерти в 4 раза и риск развития сердечной недостаточности в 2,5 раза.

НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ (БЛОКАДЫ СЕРДЦА)

Классификация нарушений проведения учитывает место возникновения, степень (глубину) и постоянство или изменчивость. Основной принцип классификации блокад — топический. Наиболее чувствительны в отношении нарушения проведения импульсов места контакта различных участков проводящей системы друг с другом и с сократительным миокардом. Различают 3 степени нарушений проведения: I степень — удлинение времени проведения; II степень — проведение не всех импульсов; III степень — полное непроведение. По устойчивости существования блокады делятся на острые или преходящие (транзиторные), перемежающиеся (интермиттирующие) и постоянные (фиксированные).

Блокады проведения импульсов могут зависеть от следующих основных причин: 1) нарушений электрических процессов; 2) анатомических изменений в проводящей системе; 3) частоты ритма (тахи- и брадизависимые).

СИНОАТРИАЛЬНАЯ (СА) БЛОКАДА характеризуется нарушением проведения импульса от синусового узла к предсердиям.

ЭТИОЛОГИЯ СА блокад во многом совпадает с этиологией синдрома слабости синусового узла (СССУ) и других синусовых дисфункций — это дегенеративное кальцинирующее поражение внутрисердечных структур, многочисленная и разнообразная патология миокарда, регуляторные дисфункции (чрезмерная ваготония), токсические (в том числе медикаментозные) воздействия. СА блокады могут быть одним из проявлений СССУ.

ЭКГ-ДИАГНОСТИКА. При СА блокаде I степени наблюдается замедление проведения импульсов от СА узла к миокарду предсердий. Но ЭКГ исследование не позволяет это выявить, т.к. наружная ЭКГ не фиксирует возбуждение синусового узла, а зубец Р формируется деполяризацией миокарда предсердий. Время синоатриального проведения может быть оценено только с помощью специальных электрокардиографических методов. Клинических проявлений СА блокады I степени не имеет.

СА блокада II степени (неполная СА блокада) характеризуется блокированием одного или нескольких подряд синусовых импульсов. Это проявляется выпадением одного или нескольких синусовых циклов (зубцов Р и комплексов QRS). Возникающие паузы могут быть кратными 2, реже 3—4 основным интервалам Р—Р, но часто прерываются пассивными выскальзывающими комплексами или ритмами. При клинико-электрокардиографической характеристике СА блокады II степени различают 2 основных типа:

СА блокада II степени I типа (периодика Венкенбаха в СА соединении) характеризуется выпадением синусового комплекса, которому предшествует последовательное укорочение интервалов Р-Р (рис. 47). При этом

варианте происходит прогрессирующее от цикла к циклу увеличение времени проведения импульса от синусового узла к миокарду предсердий, завершающееся полным блокированием очередного импульса. В этот момент регистрируется пауза, включающая блокированный импульс. Прирост времени проведения в этой периодике максимален в первых ее циклах после паузы. Хотя в дальнейшем проведение прогрессивно ухудшается, прирост этого времени (инкремент) уменьшается от комплекса к комплексу. В связи с этим на ЭКГ обнаруживается постепенное укорочение интервалов Р-Р и после самого короткого интервала возникает пауза в результате блокирования одного импульса в СА соединении. Эта пауза короче, чем удвоенный интервал Р-Р, предшествующий паузе. Классическая периодика Венкенбаха встречается реже, чем атипичные периодики с неупорядоченными колебаниями интервалов Р-Р или прогрессирующим их удлинением с блокированием очередного синусового импульса. При повторяющихся периодах Венкенбаха устанавливаются регулярные соотношения между количеством синусовых импульсов и зубцов Р — 3:2, 4:3 и т.д. В момент блокирования синусового импульса на ЭКГ отсутствует очередной зубец Р и комплекс QRS. Дети в момент выпадения сердечного цикла могут ощущать замирание сердца, иногда сопровождающееся головокружением. Этот вариант СА блокады имеет обычно доброкачественный характер.



Рис. 47. Синоатриальная блокада II степени I типа с периодикой Венкенбаха

СА блокада II степени II типа (блокада Мобитца) характеризуется выпадением синусового комплекса без изменений интервалов Р-Р (рис. 48). Этот тип блокады проявляется длинными паузами в результате внезапного блокирования одного или нескольких синусовых импульсов без предшествующей периодики. Несмотря на отсутствие изменений интервалов Р-Р в проводящихся комплексах, может устанавливаться определенное соотношение между общим числом синусовых импульсов и числом импульсов, проведенных к предсердиям — 2:1, 3:1, 3:2, 4:3 и т.д. Иногда выпадения могут быть спорадическими. Удлинненный интервал Р-Р равен удвоенному или утроенному основному интервалу Р-Р. Если пауза затягивается, возникают замещающие комплексы и ритмы. Регулярная СА блокада 2:1 имитирует синусовую брадикардию. Если прекращение проведения в СА соединении затягивается до величин 4:1, 5:1 (пауза кратна длительности 4—5 нормальных циклов), говорят о далеко зашедшей СА блокаде II степени II типа. Частое возникновение длительных пауз воспринимается как замирание сердца, сопровождается головокружением, потерей сознания. Симптоматика соответствует проявлениям CCCY.



Рис. 48. Синоатриальная блокада II степени II типа

СА блокада III степени (полная СА блокада) распознается с помощью электрофизиологических методов. На ЭКГ регистрируется медленный замещающий ритм (чаще всего ритм АВ соединения). Клиническая симптоматика может отсутствовать или появляются признаки расстройств региональной (церебральной) гемодинамики при редком замещающем ритме.

ЛЕЧЕНИЕ. Возникновение СА блокады в результате острой кардиальной патологии требует активного лечения основного заболевания. При значительных нарушениях гемодинамики в результате СА блокады используются холинолитики, симпатомиметики, временная электрокардиостимуляция. При стойкой СА блокаде ставится вопрос о постоянной электрокардиостимуляции.

АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ (АВ) БЛОКАДЫ - замедление или прекращение проведения импульсов от предсердий к желудочкам. АВ блокады, как и другие нарушения проведения, характеризуются степенью, постоянством или вариабельностью, местом возникновения. Локализация АВ блокад может быть в межузловых трактах между правым предсердием и АВ узлом, в АВ узле, на уровне общего ствола пучка Гиса, в ножках пучка Гиса, одновременно на нескольких уровнях. В более общем плане АВ блокады на уровне АВ соединения делятся на проксимальные — выше общего ствола Гиса (в этих случаях $QRS < 0,11$ с) и дистальные — в ножках пучка Гиса и его разветвлениях ($QRS > 0,12$ с).

Этиологические факторы АВ блокад многочисленны, причем в определенной мере разные причины определяют уровень и глубину блокирования проведения. В связи с этим этиологию АВ блокад удобнее рассмотреть при их характеристике. В общем плане причинные факторы могут быть разделены на функциональные и органические. Следует учитывать возможность развития медикаментозных нарушений проведения.

ЭКГ-ДИАГНОСТИКА. АВ блокада I степени чаще всего формируется на уровне АВ узла и характеризуется удлинением интервала P-Q (более 0,18—0,20 с, достигая иногда 0,5 с). Комплексы QRS имеют обычную форму (рис. 49). Ритм предсердий правильный. Каждый зубец P находится перед комплексом QRS и связан с ним. При значительном удлинении интервала P-Q зубцы P могут наслаиваться на предшествующий зубец T и плохо дифференцироваться. В редких случаях блокады на межузловом уровне зубцы P расширены, имеют две вершины и сниженную амплитуду. При дистальном уровне блокирования комплексы QRS расширены за счет нарушений внутрижелудочковой проводимости.



Рис. 49. Атриовентрикулярная блокада I степени

АВ блокады I степени у детей встречаются довольно часто и могут быть функциональными, связанными с повышением тонуса блуждающего нерва и ваготонией, — тогда они сочетаются с синусовой брадикардией и исчезают при учащении ритма.

Развитие органической блокады наблюдается при врожденных пороках сердца (дефект межпредсердной перегородки, атриовентрикулярной коммуникации и др.), миокардитах разной этиологии (в том числе при ревмокардите), при многочисленных миокардиодистрофиях, при некоторых инфекционных заболеваниях (краснуха, эпидемический паротит, скарлатина, дифтерия). Удлинение интервала P-Q может быть связано с воздействием медикаментов — сердечных гликозидов, бета-адреноблокаторов, многих антиаритмических препаратов и т.д. Дистальные блокады могут быть обусловлены дегенеративными фиброзирующими и кальцинирующими изменениями внутрисердечных структур и т.д. Обычно клинически АВ блокады I степени себя не проявляют.

АВ блокада II степени I типа Мобитца (периодика Самойлова—Венкенбаха). Чаше всего этот тип блокады локализован в АВ узле. Интервалы P-Q последовательно прогрессивно удлиняются от цикла к циклу, а интервалы R-R — уменьшаются, пока не происходит выпадение одного желудочкового комплекса в конце периодики (рис. 50). Продолжительность периодики может быть охарактеризована отношением числе предсердных комплексов к числу желудочковых — 4;3, 5;4 и т.д. Обычно первый после паузы интервал P-Q меньше 0,20 с.

Наибольший прирост величины P-Q(R) отмечается между первым и вторым комплексом в периоде. Далее этот прирост времени проведения (инкремент) уменьшается (но абсолютное время проведения АВ возрастает), в связи с чем интервалы R-R укорачиваются. Самый короткий интервал R-R расположен перед паузой. Длина паузы меньше удвоенного интервала R-R. Нередко наблюдаются отступления от закономерной периодики (атипичные АВ периодики).

Дистальные АВ блокады II степени I типа сочетаются с нарушениями внутрижелудочкового проведения — комплексы QRS расширены и имеют вид полной блокады одной из ножек пучка Гиса.

АВ блокады II степени I типа могут быть функциональными (вагусными) и органическими. Узловые блокады, возникающие на фоне острой патологии — миокардит, ревмокардит, обычно носят острый, временный характер и исчезают при лечении. Прогноз этих блокад в целом благоприятен, но нужно учитывать возможный их переход в полную АВ блокаду. Дистальные блокады с периодикой Венкенбаха в стволе или ножках пучка Гиса обычно устойчивы и прогностически тяжелее — они часто трансформируются в полную дистальную АВ блокаду.



Рис. 50. Атриовентрикулярная блокада II степени I типа.

Выпадение желудочковых сокращений, особенно при брадикардии, может сопровождаться слабостью, головокружением и другими симптомами ишемии мозга. При длительных паузах могут появляться выскальзывающие комплексы.

АВ блокады II степени II типа (тип II Мобитца) возникают ниже АВ узла. Обычно они возникают на дистальном уровне — в ножках пучка Гиса и, реже, в стволе и чаще переходят в полную АВ блокаду (рис. 51).



Рис. 51. Атриовентрикулярная блокада II степени II типа

При этом типе блокады отсутствует прогрессирующее удлинение интервалов P-Q(R), которые могут быть нормальными или, реже, удлиненными. Выпадение желудочкового комплекса происходит внезапно без изменений интервала P-P (АВ проводимость по типу «все или ничего»). Длина паузы равна удвоенному интервалу P-P. В первом после паузы цикле не происходит укорочения интервала P-Q(R) (если это наблюдается, АВ блокада должна быть отнесена к I типу). Иногда блокирование предсердного импульса повторяется с определенной последовательностью — 3:2, 4:3 и т. д.

Поскольку блокада II типа Мобитца возникает на дистальном уровне, то комплексы QRS в связи с этим чаще всего расширены.

АВ блокада II степени типа 2:1 и 3:1. Такой вариант блокирования предсердных импульсов может появиться на фоне блокад I и II типов. Если наблюдается расширение комплексов QRS, то такая блокада формируется на дистальном уровне и по значимости рассматривается как вариант II типа. Узкие комплексы QRS чаще отражают проксимальный (узловой) уровень блокады, т.е. относятся к I типу с благоприятным прогнозом.

Далеко зашедшие (субтотальные) АВ блокады II степени характеризуются соотношением между предсердными и желудочковыми комплексами типа 4:1, 5:1 и т.д. Желудочковые комплексы могут быть узкими (проксимальная блокада) или широкими (дистальная блокада).

АВ блокада III степени (полная АВ блокада) характеризуется потерей связи между активацией предсердий и желудочков, ритмы которых автономны (рис. 52). Предсердный ритм (PP) регулярный и он чаще желудочкового (RR), который также является регулярным. Зубцы P не связаны с комплексами QRS и находятся на разном расстоянии перед ними, на них и за ними. Водителем ритма предсердий является синусовый узел, желудочки активируются автоматическими клетками АВ соединения (проксимальная блокада с узкими комплексами QRS и частотой



Рис.52. Атриовентрикулярная блокада III степени

желудочкового ритма менее 70 в 1 мин) или клетками ножек пучка Гиса и волокон Пуркинье (дистальная блокада с широкими деформированными комплексами QRS и частотой желудочкового ритма менее 70 в 1 мин).

Полные стволовые АВ блокады в половине случаев связаны с фиброзом и кальцинозом внутрисердечных структур, которые возникают в результате перенесенной внутриутробной инфекции (вирус Коксаки В и другие вирусные поражения). Причиной полной АВ блокады могут быть фиброэластоз, миокардиты, кардиомиопатии, системная красная волчанка и другие заболевания соединительной ткани. В ряде случаев причиной являются структурные дефекты в АВ соединении, обусловленные L-транспозицией магистральных сосудов.

В некоторых случаях полная АВ блокада протекает бессимптомно или малосимптомно. Это относится, прежде всего, к блокадам проксимального типа с частотой желудочкового автоматизма около 70 импульсов в минуту. Обычно такого ребенка воспринимают как здорового с брадикардией. Но иногда больные жалуются на редкие усиленные сердцебиения, частота которых практически не меняется при физических и психоэмоциональных нагрузках.

Однако в ряде случаев имеет место довольно выраженная клиническая симптоматика (головокружение, потеря сознания, особенно по ночам). Она связана с ухудшением коронарного и мозгового кровообращения. Наиболее тяжелое проявление недостаточности кровоснабжения мозга — синдром Морганьи—Адамса—Стокса с внезапной потерей сознания в результате длительной (более 10 с) асистолии. Потеря сознания сопровождается эпилептиформными судорогами, расстройством дыхания и может закончиться летально. Менее выраженные расстройства мозговой гемодинамики проявляются приступами слабости, одышкой, головокружением, потемнением в глазах, кратковременной дезориентацией.

ЛЕЧЕНИЕ остро возникших АВ блокад во многом зависит от характера вызвавшей их патологии. Лечение миокардита (нестероидные и гормональные противовоспалительные препараты) во многих случаях способствуют восстановлению АВ проведения. Уховые вагусные АВ блокады устраняются введением атропина сульфата (0,5—1 мл 0,1%-го раствора внутривенно). Могут быть использованы изадрин по 5 мг под язык через 2—4 часа, новодрин внутривенно капельно под контролем частоты желудочковых сокращений, алулент 0,5—1,0 мл 0,05%-го раствора в 10 мл физиологического раствора внутривенно медленно. АВ блокады, вызванные дигиталисной интоксикацией, требуют немедленной отмены сердечных гликозидов. Глубокие острые нарушения АВ проведения являются показанием к временной эндокардиальной электрокардиостимуляции.

При хронических полных АВ блокадах, протекающих с синдромом Морганьи—Адамса—Стокса (даже слабо развернутым), или с сердечной недостаточностью, становится необходимой постоянная электрокардиостимуляция. Она способствует улучшению гемодинамики и уменьшению риска внезапной смерти. В случае необходимости на фоне постоянной электрокардиостимуляции могут назначаться сердечные гликозиды и антиаритмические препараты.

ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЕ БЛОКАДЫ - замедление или прекращение проведения по системе Гиса—Пуркинье.

Внутрижелудочковые блокады подразделяют по локализации, степени и устойчивости. По локализации различают: блокаду левой ножки пучка Гиса; блокаду передней ветви левой ножки; блокаду задней ветви левой ножки; блокаду правой ножки пучка Гиса; блокаду правой ножки и передней ветви левой ножки; блокаду правой ножки и задней ветви левой ножки; трехпучковую блокаду; периферическую (очаговую) блокаду. Блокады могут быть проксимальные (в пучке Гиса) и дистальные — на уровне ножек или ветвей левой ножки.

При длительности комплекса QRS 0,10—0,11 с внутрижелудочковую блокаду условно считают неполной, а при длительности 0,12 с и более — полной.

Внутрижелудочковые блокады могут быть постоянными и непостоянными (преходящие, перемежающиеся, альтернирующие, латентные).

При внутрижелудочковых блокадах возникает асинхронизм деполяризации желудочков. При этом волна возбуждения распространяется окольным путем, изменяется последовательность деполяризации желудочков и развивается асинхронизм реполяризации желудочков.

К основным электрокардиографическим признакам нарушения внутрижелудочковой проводимости соответственно относятся:

- 1) увеличение продолжительности комплекса QRS свыше 0,1 с;
- 2) деформация комплекса QRS;
- 3) изменение электрической оси сердца (угла ее);
- 4) дискордантное по отношению к комплексу QRS смещение сегмента ST и зубца T.

Блокада правой ножки пучка Гиса. При блокаде правой ножки пучка Гиса возбуждение желудочков, как и в норме, начинается в левой части межжелудочковой перегородки, затем распространяется на левый и, с запаздыванием, на правый желудочек с соответствующим асинхронизмом реполяризации. Поэтому к основным электрокардиографическим признакам блокады правой ножки пучка Гиса относятся:

- 1) увеличение продолжительности комплекса QRS;
- 2) увеличение продолжительности и деформация конечной части комплекса QRS с появлением позднего зубца R' в отведениях aVR и VI при R' > r и зазубренного зубца S в отведениях J, aVL и V5-V6;
- 3) отклонение электрической оси сердца (угла α) вправо.

Блокада левой ножки пучка Гиса. При блокаде левой ножки пучка Гиса возбуждение желудочков начинается в правой части межжелудочковой перегородки, затем распространяется на правый и, с запаздыванием, на левый желудочек, с соответствующим асинхронизмом реполяризации. Поэтому к основным электрокардиографическим признакам блокады левой ножки пучка Гиса относятся:

- 1) увеличение продолжительности комплекса QRS;
- 2) деформация начальной части комплекса QRS с исчезновением зубца q, высоким и расщепленным зубцом R в отведениях I, aVL, V5-V6, комплексом типа rS или QS в отведениях VI-2, III и aVF;
- 3) отклонение электрической оси сердца (угла α) влево;
- 4) дискордантные по отношению к QRS изменения реполяризации — депрессия сегмента ST и отрицательный асимметричный зубец T в отведениях I, aVL, V5-V6.

Неполная блокада левой ножки пучка Гиса распознается по расширению комплекса QRS до 0,10—0,11 с и исчезновению зубца q в отведениях I, aVL, V5-V6, часто с зазубренностью на восходящем колене зубца R.

При блокаде передней ветви левой ножки пучка Гиса изменяется последовательность возбуждения левого желудочка. Возбуждение желудочков начинается с межжелудочковой перегородки, затем по правой ножке пучка Гиса распространяется на правый, а по задней ветви левой ножки — на задние нижние отделы левого желудочка. Далее — с запаздыванием распространяется по левому желудочку влево и вверх. Поэтому к основным электрокардиографическим признакам блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса относятся:

- 1) отклонение электрической оси сердца влево (угол $\alpha < -30^\circ$) с формированием максимального по амплитуде зубца R_{aVL}, в отведении II зубец R по амплитуде меньше зубца S;
- 2) увеличение амплитуды зубцов S в отведениях V5-V6;
- 3) углубление зубцов q в отведениях I и aVL, иногда исчезновение зубцов q в отведениях V5-V6, появление зубцов q в отведениях V2-V4;
- 4) увеличение продолжительности комплекса QRS до 0,10-0,11 с.

При блокаде задней ветви левой ножки пучка Гиса изменяется последовательность возбуждения левого желудочка. Возбуждение желудочков начинается с деполяризации межжелудочковой перегородки, правого и, по передней ветви левой ножки Гиса, левого желудочков, а затем с запаздыванием распространяется вправо и вниз. Поэтому к основным электрокардиографическим признакам блокады задней ветви левой ножки относятся:

- 1) отклонение электрической оси сердца вправо (угол $\alpha > +120^\circ$), с максимальным по амплитуде зубцом R в III отведении, в отведении aVR зубец R>Q(S);
- 2) отклонение электрической оси сердца вправо более чем на 40 град, от исходного положения при динамическом наблюдении;
- 3) увеличение продолжительности комплекса QRS до 0,10—0,11 с.

СИНДРОМЫ ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ

Синдромы предвозбуждения желудочков характеризуются более ранней, чем обычно, активацией желудочков (или их части) предсердными импульсами.

В 1930 году L. Wolff, J. Parkinson, P. White впервые описали клинико-электрокардиографический синдром, который проявлялся укорочением интервала P-Q(R), расширением комплексов QRS с наличием в их начале особой дополнительной волны, расположенной под тупым углом к основному зубцу комплекса. У этих людей часто возникали пароксизмы тахикардии. Этот симптомокомплекс, получивший название синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта (синдром WPW, синдром преждевременного возбуждения желудочков), встречается во всех возрастных группах в 0,1—0,3% случаев, причем несколько чаще у лиц молодого возраста.

ЭТИОЛОГИЯ. Синдром WPW выявляются в большинстве случаев, когда какой-либо другой патологии у детей нет. Но у 20—30% больных с синдромом WPW диагностируются врожденные дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, пролапс митрального клапана, синдром Марфана, другие врожденные пороки сердца и аномалии соединительной ткани. Отмечается и семейный характер синдрома WPW с аутосомно-доминантным типом наследования.

В генезе этого синдрома выявляется анатомическая основа — дополнительные пути проведения между предсердиями и желудочками. Существуют разные варианты аномальных дополнительных путей проведения при синдромах предвозбуждения желудочков:

1. Предсердно-желудочковые соединения — пучки Кента. Эти пучки соединяют миокард предсердий и желудочков, минуя нормальное атриоventрикулярное соединение, они могут располагаться в любом участке предсердно-желудочковой борозды, за исключением отрезка между аортой и кольцом митрального клапана. Пучки Кента могут связывать правое предсердие и правый желудочек, левое предсердие и левый желудочек, межпредсердную и межжелудочковую перегородку.

2. Нодовентрикулярные соединения, связывающие дистальную часть АВ узла с межжелудочковой перегородкой — волокна Махейма.

3. Нодофасцикулярный тракт между АВ узлом и разветвлениями правой ножки пучка Гиса (волокна Махейма).

4. Фасцикуло-ventрикулярное соединение, связывающее общий ствол пучка Гиса с миокардом желудочков (волокна Махейма), функционирует редко.

5. Атриофасцикулярный тракт, связывающий правое предсердие с общим стволом пучка Гиса (тракт Брешенмаше; встречается редко).

6. Атрионодальный тракт между СА узлом и нижней частью АВ узла — задний межузловой тракт Джеймса; по-видимому, имеется у всех людей, но обычно не функционирует.

Кроме перечисленных, возможно существование обходных желудочково-предсердных путей, функционирующих только в ретроградном направлении. Могут также одновременно существовать несколько добавочных путей.

ПАТОГЕНЕЗ. Основные проявления синдромов предвозбуждения желудочков связаны с тем, что проведение импульсов по дополнительным аномальным проводящим путям происходит быстрее, чем по АВ соединению. В атриовентрикулярном узле происходит физиологическая задержка импульсов из-за малой скорости проведения, а в дополнительных путях такой задержки проведения нет. Электрофизиологические характеристики дополнительных путей соответствуют свойствам пучка Гиса. Предсердный импульс проходит к желудочкам по нормальным и дополнительным путям, но по последним быстрее. В зависимости от того, какой дополнительный путь функционирует у конкретного больного, выявляется синдром WPW (типичный или атипичный) и синдром укороченного интервала PR.

Синдром WPW чаще регистрируется с раннего детства, он может быть постоянным или иметь преходящий, перемежающийся характер. Позднее проявление или неустойчивость предвозбуждения может объясняться разными причинами. Большое значение имеют изменения тонуса вегетативной нервной системы. Известно, что предвозбуждение желудочков может проявляться при усилении вагусных влияний, тормозящих прохождение импульсов по АВ узлу, в результате чего они начинают распространяться на желудочки по дополнительным путям. Этому же могут способствовать органические и функциональные нарушения в АВ узле при самой разнообразной патологии сердца.

Следует отметить, что клиническую значимость синдром WPW приобретает при условии возникновения на основе нарушений сердечного ритма, что может иметь весьма серьезный прогноз. Приблизительная структура аритмий при синдроме WPW такова: реципрокная атриовентрикулярная тахикардия составляет около 80% всех аритмий, при этом наиболее часто наблюдается ортодромная тахикардия и довольно редко (не более 10%) антидромная тахикардия. Фибрилляция (трепетание) предсердий наблюдается примерно в 20—25% случаев. Желудочковая тахикардия возникает довольно редко, и речь идет преимущественно об индуцировании механизма re-entry в миокарде желудочков в зоне дополнительного пучка. Примерно у 25% всех детей с синдромом WPW наблюдается экстрасистолия. Возможно сочетание у одного и того же больного периодически возникающих разных форм аритмий.

ЭКГ-ДИАГНОСТИКА. Классический синдром WPW представляет собой самый частый вариант предвозбуждения желудочков. Шунтирование предсердного импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути (пучку Кента) приводит к преждевременному возбуждению части миокарда желудочков (рис. 53). Миокард желудочков начинает деполяризоваться раньше, чем обычно, что проявляется укорочением интервала P-(Q)R за счет формирования необычной своеобразной волны, которая получила название волны дельта. Большее или меньшее участие аномального пути в деполяризации желудочков проявляется разной (большей или меньшей) волной дельта. Пока аномально пришедший к желудочкам импульс достаточно медленно распространяется по части сократительного миокарда, происходит обычное возбуждение ат-

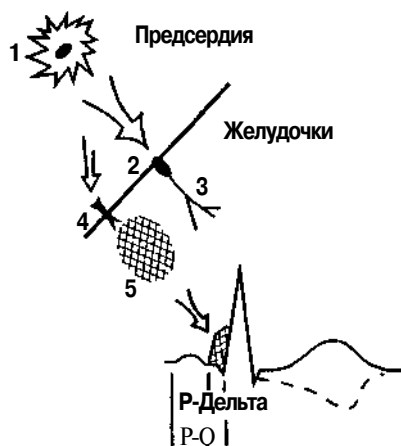


Рис. S3. Механизм формирования ЭКГ-феномена WPW.

Условные обозначения: 1. Синусовый узел; 2. Атриовентрикулярный узел;

3. Внутрижелудочковая проводящая система; 4. Дополнительный атриовентрикулярный пучок; 5. Преждевременно возбуждающаяся часть миокарда желудочков

риовентрикулярного соединения и основная часть миокарда желудочков активируется через систему Гиса—Пуркинье. В результате комплекс QRS приобретает «сливной» характер и расширяется за счет начальной волны дельта, а интервал P-Q(R) укорачивается на ширину волны дельта.

Нарушение деполяризации влечет за собой и нарушение реполяризации, которое выражено тем больше, чем значительнее расширен комплекс QRS. Поскольку пучки Кента могут располагаться в разных частях предсердно-желудочковой борозды и соединять миокард правого предсердия и правого желудочка или левого предсердия и левого желудочка, волна дельта может иметь разное направление (вверх или вниз) в разных, преимущественно правых грудных, отведениях ЭКГ.

Следовательно, к электрокардиографическим признакам синдрома WPW относятся:

1) укорочение интервала P-(Q)R, так как желудочки по пучку Кента начинают возбуждаться раньше, чем по АВ системе. При этом величина интервала P-R меньше нижней границы возрастной нормы: для детей раннего возраста (<3 лет) — 0,08 с; 3—16 лет — 0,10 с; старше 16 лет — 0,12 с.

2) деформация начала комплекса QRS положительной или отрицательной волной дельта, обусловленной возбуждением части миокарда по дополнительному пути;

3) расширение желудочкового комплекса за счет суммирования длительности волны дельта и основного комплекса QRS;

4) смещение сегмента ST и зубца T в сторону, противоположную направлению комплекса QRS.

Атипичный синдром WPW. Если в формировании синдромов предвозбуждения желудочков принимают участие волокна Махейма, соединяющие дистальные участки АВ узла или пучок Гиса с миокардом желудочков, то предсердный импульс проходит АВ узел с обычной скоростью и интервал P-Q(R) имеет нормальную продолжительность. Последующее ускоренное распространение импульса по пучку Махейма приводит к образованию волны дельта, обычно небольшой. Это атипичный синдром WPW по «типу Махейма».

Функционирование волокон Махейма одновременно с трактом Джеймса, соединяющим миокард предсердий с нижней частью АВ-узла, также проявляется вариантом атипичного синдрома WPW с коротким интервалом P-(Q)R и небольшой волной дельта. Подтвердить наличие синдрома предвозбуждения в таких случаях позволяет электрофизиологическое исследование.

Еще один вариант преждевременного возбуждения желудочков называется синдромом укороченного интервала P-(Q)R. Этот же симптомокомплекс обозначается как синдром CLC Клерка—Леви—Кристеско (A. Clerk, R. Levy, C. Cristesco), а в американской литературе как синдром LGL — Лауна—Ганонга—Левина (B. Lown, W. Ganong, S. Levine). Формирование этого синдрома связано с ускоренным проведением предсердных импульсов через АВ узел или через шунтирующий АВ узел тракт Джеймса, соединяющий миокард предсердий с нижней частью АВ узла. Поскольку желудочки активируются, как обычно, через систему Гиса—Пуркинью, комплексы QRS остаются нормальными.

Феномен преждевременного возбуждения желудочков может не проявлять себя клинически, являясь случайной находкой при регистрации ЭКГ. В некоторых случаях феномен предвозбуждения фиксируется непостоянно, сменяясь периодами нормального возбуждения желудочков. Достаточно часто такая смена условий активации желудочков происходит спонтанно или в результате физиологических, патологических или фармакологических воздействий. В некоторых случаях впервые появление предвозбуждения желудочков происходит как бы в результате конкретного заболевания сердца — при развитии миокардита, миокардиодистрофии и т.д. На самом деле это не приобретенные формы феноменов предвозбуждения желудочков, а возникновение проведения импульсов в латентных до того дополнительных путях под влиянием изменения электрофизиологических свойств миокарда. Выявление скрытых дополнительных путей проведения возможно при электрофизиологическом исследовании.

Наличие дополнительных путей проведения примерно в 40—80% случаев сопровождается возникновением различных нарушений ритма, из которых наиболее частыми и значимыми являются пароксизмальные реципрокные атриовентрикулярные тахикардии и фибрилляция предсердий.

Атипичный синдром WPW или синдром предвозбуждения по «типу Махейма» проявляется на ЭКГ сохранением нормальной величины интервала P-Q(R), формированием небольшой волны дельта и уширением комплекса QRS. Поскольку волокна Махейма чаще всего соединяют

дистальные отделы АВ узла с правой ножкой пучка Гиса, ЭКГ приобретает вид блокады левой ножки пучка Гиса.

При одновременном существовании пучков Махейма и Джеймса и их последовательном взаимодействии в проведении предсердного импульса наблюдается укорочение интервала P-Q(R), образование волны дельта и расширение комплекса QRS. ЭКГ напоминает классический синдром WPW, либо возникает атипичный синдром WPW с нечетко выраженной волной дельта.

ЭКГ картина синдрома Клерка—Леви—Кристеско или Лауна—Ганонга—Левина характеризуется укорочением интервала P-Q(R) менее 0,11 с при сохранении нормальной формы и продолжительности комплекса QRS.

Функционирование дополнительных путей проведения относится к доброкачественным, выявляемым лишь на ЭКГ признакам аномалии проводящей системы сердца. Клиническую значимость эта патология приобретает только при возникновении на основе этих анатомических дефектов пароксизмальных нарушений сердечного ритма. Предлагается даже различать два понятия: феномен WPW и синдром WPW. В первом случае речь идет о существовании только ЭКГ признаков предвозбуждения, во втором — о возникновении в результате предвозбуждения реципрокных АВ тахикардии, которые, как уже отмечалось, встречаются довольно часто (в 40—80% случаев).

ЛЕЧЕНИЕ. Дети с электрокардиографическими феноменами предвозбуждения в лечении не нуждаются и ведут обычный образ жизни. Необходимость в лечении возникает при развитии нарушений сердечного ритма. Тем не менее, нужно учитывать, что у больных с синдромом WPW применение сердечных гликозидов может быть опасно, а назначение препаратов, удлиняющих проведение в АВ узле (верапамил, пропранолол и др.), требует осторожности, независимо от того, по какому поводу эти средства используются.

При возникновении пароксизмов реципрокной атриовентрикулярной тахикардии применяются методы, направленные на их купирование. Дальнейшая тактика определяется частотой возникновения и тяжестью пароксизмов. Редкие приступы аритмии, протекающие без резких нарушений гемодинамики, не являются показанием к проведению постоянной антиаритмической терапии. Если пароксизмы тахикардии возникают часто, сопровождаются выраженными расстройствами гемодинамики, или были зафиксированы пароксизмы мерцательной аритмии с высокой частотой желудочкового ритма, появляется необходимость в длительном профилактическом медикаментозном лечении. Лекарственные средства в таких случаях лучше всего подбирать в процессе электрофизиологического исследования. Если возможен только эмпирический подбор лекарств, предпочтительнее воспользоваться антиаритмическими препаратами 1Д, 1С класса или бета-адреноблокаторами.

Пароксизм реципрокной атриовентрикулярной тахикардии следует попытаться купировать с помощью вагусных приемов — пробы Вальсальвы, массажа синокаротидного синуса и т.д. Если вагусные приемы

оказываются неэффективными, используются медикаментозные методы. Применяются АТФ (10—20 мг внутривенно за 3—5 с) или аденозин, верапамил (0,5—1 мл 0,25%-го раствора за 2 мин). Обычно прекращение пароксизма тахикардии наступает немедленно в результате замедления проведения в АВ узле и прерывания механизма re-entry. При неэффективности изоптина может быть использован новокаинамид вместе с мезатоном в одном шприце внутривенно медленно. Новокаинамид обрывает циркуляцию возбуждения в замкнутой петле, блокируя ретроградное проведение по пучку Кента. Мезатон препятствует гипотензивному действию новокаинамида и, повышая артериальное давление, инициирует барорецепторный рефлекс с дуги аорты, тормозящий вагусным механизмом АВ проведение.

Неэффективность перечисленных методов лечения (что бывает редко) является показанием к использованию ритмилена, бета-адреноблокаторов (анаприлина).

В случаях тяжелых и затяжных пароксизмов применяется электрическая кардиоверсия с начальной энергией разряда ниже 100 дж. Может быть использована частая чреспищеводная стимуляция левого предсердия, также обрывающая механизм повторного входа.

Приступы фибрилляции (трепетания) предсердий при синдроме WPW, идущие с большой частотой желудочкового ритма — от 200 до 300 сокращений в 1 мин, — свидетельствуют о возможности движения предсердных импульсов к желудочкам по дополнительному пути. В таких случаях происходит выраженное нарушение гемодинамики и имеется угроза развитию фибрилляции желудочков. Эти состояния являются показанием к срочной кардиоверсии. Купирование пароксизмов с умеренной частотой сердечных сокращений осуществляется медикаментами, блокирующими проведение в дополнительном пути. С этой целью используется аймалин (гилуритмал) внутривенно медленно, ритмилен, новокаинамид. Следует помнить, что для купирования фибрилляции предсердий при синдроме WPW нельзя использовать препараты, тормозящие проведение в АВ узле, т.к. они могут улучшить проведение в дополнительном пути. К ним относятся сердечные гликозиды, верапамил, бета-адреноблокаторы.

Пароксизмальные нарушения ритма при синдроме WPW являются показанием к назначению постоянной антиаритмической терапии. С этой целью используется кордарон, могут применяться антиаритмические средства 1А и 1С класса.

Синдром WPW успешно лечится хирургическим путем. Наиболее целесообразна деструкция дополнительного пути. Возможно создание искусственной полной атриовентрикулярной блокады путем деструкции как АВ соединения, так и дополнительных путей с постановкой электрокардиостимулятора. Основными показаниями к оперативному лечению являются: 1) устойчивые нарушения ритма, рефрактерные к медикаментозному лечению; 2) непереносимость антиаритмических средств; 3) опасность внезапной смерти в результате мерцательной аритмии с высокой частотой желудочкового ритма.

Недостаточность кровообращения — патологическое состояние, заключающееся в неспособности системы кровообращения доставлять органам и тканям необходимое для их нормального функционирования количество крови.

Это диспропорция между состоянием кровообращения и обменом веществ, которая нарастает с увеличением активности жизненных процессов. Ранние стадии недостаточности кровообращения могут протекать без нарушений общей гемодинамики, в частности минутного объема кровообращения, без отчетливой клинической картины и определяются только сложными инструментальными методами. Недостаточность кровообращения обычно делят на сердечную и сосудистую.

Подсердечной недостаточностью понимают состояние, при котором сердце, несмотря на достаточный приток крови, не обеспечивает потребность организма в кровоснабжении. Поскольку работа сердца зависит в основном от сократительной способности миокарда, то фактически сердечная недостаточность — это нарушение сократительной функции миокарда в связи с дистрофическими, биохимическими изменениями его рабочей мускулатуры.

Различают острую и хроническую сердечную недостаточность. Острая сердечная недостаточность может быть левожелудочковой (сердечная астма, отек легких), правожелудочковой и аритмогенной (синдром малого сердечного выброса). Острая сердечная недостаточность отличается быстрым развитием, выраженной тяжестью.

Хроническая сердечная недостаточность может быть левожелудочковой и правожелудочковой. В первом случае речь идет о преимущественной перегрузке левого желудочка и застоя в малом круге кровообращения, во втором — о перегрузке правых отделов и застое в большом круге кровообращения. Такое разделение может быть использовано только при гемодинамической недостаточности миокарда, так как в случаях энергетически-динамической недостаточности всегда наблюдается тотальная сердечная недостаточность. Кроме того, у детей, особенно младшего возраста, перегрузка одного из отделов сердца быстро приводит и к перегрузке других, т.е. фактически к тотальной сердечной недостаточности.

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая левожелудочковая сердечная недостаточность

ЭТИОЛОГИЯ. Основными причинами острой левожелудочковой сердечной недостаточности являются заболевания миокарда — острый миокардит, врожденный кардит, кардиомиопатии, острый ревмокардит.

ПАТОГЕНЕЗ. Остро возникшее ослабление сократительной способности миокарда левого желудочка вызывает уменьшение ударного и

минутного объемов сердца (рис. 54). Сердце не в состоянии перекачать необходимый объем крови в периферические области тела.

Усугубляет течение острой левожелудочковой сердечной недостаточности то обстоятельство, что непораженный правый желудочек перекачивает кровь к левому, который не способен перевести венозный возврат крови в адекватный сердечный выброс. В полости левого желудочка остается остаточный диастолический объем крови, и по мере увеличения этого объема повышается диастолическое давление в левом желудочке. Повышение давления в полости левого желудочка ведет к повышению давления в левом предсердии и развитию застоя в венозной сосудистой части малого круга кровообращения (пассивная, венозная, ретроградная гипертензия в малом круге кровообращения). В переполненных кровью легочных венах и капиллярах резко повышается гидростатическое давление.

Патофизиологическими предпосылками к возникновению острой левожелудочковой сердечной недостаточности являются неблагоприятные условия кровотока по коронарным сосудам левого желудочка, когда он осуществляется только в фазу диастолы и имеет прерывистый характер, в отличие от кровотока по коронарным сосудам правого желудочка. В результате этого любое снижение сердечного выброса вызывает выраженное уменьшение коронарного кровотока и еще большее ослабление сократительной способности миокарда.

Уменьшение ударного объема крови левого желудочка обуславливает уменьшение системного кровотока и увеличение связанной с ним ирикуляторной гипоксии, что служит пусковым механизмом активации симпатико-адреналовой системы, представляющей собой защитно-приспособительную реакцию на стрессовую ситуацию. Активация симпатико-адреналовой системы вызывает увеличение образования катехоламинов, в результате чего возникает генерализованная вазоконстрикция (повышается АД), усиливается сократительная способность миокарда, развивается тахикардия (компенсация уменьшенного минутного объема сердца). Все это обеспечивает поддержание кровообращения на определенном уровне. Этот защитный механизм обладает малыми резервными возможностями и быстро истощается.

Гипоксия не только является пусковым механизмом симпатико-адреналовой системы, но и активизирует высвобождение биологически активных веществ (гистамина, серотонина, хининов, простагландинов), под влиянием которых возникает спазм сосудов малого круга кровообращения, что еще больше повышает гидростатическое давление в них и увеличивает проницаемость капилляров.

Повышение гидростатического давления в сосудах малого круга кровообращения способствует развитию сердечной астмы и отека легких.

Не менее важным защитным компенсаторным механизмом при острой и подострой сердечной недостаточности является увеличение сокращения миокарда согласно закону Франка—Старлинга, сущность которого заключается в том, что сила сердечных сокращений зависит от исходной длины миофибриллы, т.е. сила сокращения миокарда определяется степенью растяжения ее непосредственно перед началом со-

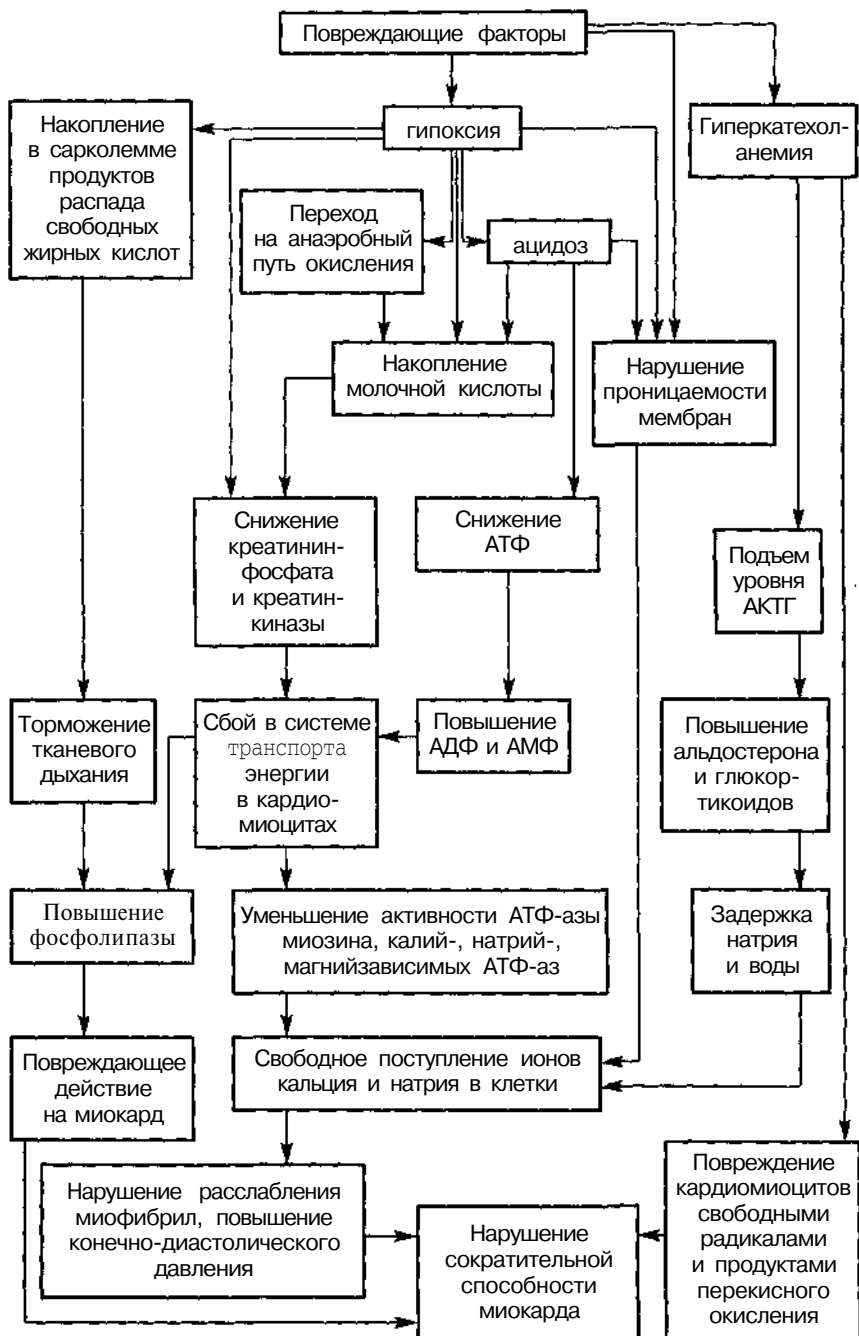


Рис. 54. Схема патогенеза острой сердечной недостаточности

крашения. Большое значение имеет этот механизм при увеличении преднагрузки (повышенном венозном возврате к сердцу).

КЛИНИКА. Отмечаются резкая бледность кожи (вазоконстрикция периферических сосудов), тахикардия. Пульс нитевидный, легко сжимаемый или вообще плохо определяется. Одышка при левожелудочковой сердечной недостаточности характеризуется учащением дыхания (тахипноэ) без заметных изменений его глубины и ритма. Как правило, одышка бывает сердечного происхождения — инспираторная, но при левожелудочковой сердечной недостаточности присоединяется экспираторный компонент. Перкуторно выявляют увеличение размеров сердца за счет левого желудочка (смещение левой границы сердца), что подтверждается рентгенологически. Аускультативно устанавливают резкое ослабление тонов, а над верхушкой сердца I тон не выслушивается. < Исчезновение I тона происходит за счет ослабления его мышечного и клапанного компонентов, что связано с уменьшением сократительной способности миокарда и значительного увеличения полости левого желудочка и растяжения фиброзного кольца левого атриовентрикулярного отверстия. Появление систолического шума с эпицентром над верхушкой обусловлено развитием относительной недостаточности митрального клапана. Отмечается акцент II тона на основании сердца. Как правило, выслушивается протодиастолический (желудочковый) ритм галопа, что связано с появлением III тона в начале диастолы. Патологический ритм галопа возникает в тот момент, когда кровь быстро поступает в левый желудочек, который увеличен и у него значительно снижена сократительная способность.

Клинический опыт показывает, что у детей первого года жизни выявление III тона (протодиастолический ритм галопа), как правило, показатель наличия миокардита. Физиологический III тон встречается у детей более старшего возраста (5—10 и более лет), причем он выслушивается только в горизонтальном положении ребенка и исчезает при переходе в вертикальное. Важный дифференциально-диагностический показатель функциональной природы III тона — зависимость его появления и исчезновения от фаз дыхания (вдоха и выдоха).

ЦВД при острой левожелудочковой сердечной недостаточности остается в пределах нормы или несколько повышается.

Для острой левожелудочковой сердечной недостаточности характерно увеличение ОЦК, которое обусловлено: 1) перемещением жидкости из интерстициального пространства (повышение гидростатического давления); 2) выбросом дополнительного объема крови из депо; 3) повышением реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев.

Увеличение ОЦК в определенной мере можно рассматривать как защитный компенсаторный механизм, возникающий в ответ на недостаточный выброс левого желудочка. Вместе с тем, чем больше ОЦК, тем больше нагрузка на пораженное сердце.

На ЭКГ вольтаж может быть снижен, но в большинстве случаев он высокий; отмечается левограмма, часто отрицательный остроконечный

зубец Т в левых грудных отведениях, а также во II классическом, аVF, причем постепенное исчезновение отрицательного зубца Т может быть критерием благоприятного течения миокардита и эффективности проводимой терапии.

Сердечная астма. По мере прогрессирования сердечной недостаточности давление повышается не только в легочных венах и капиллярах, но и в артериальных капиллярах. Повышенное гидростатическое давление при наличии увеличенной проницаемости капилляров приводит к пропотеванию жидкой части крови в интерстициальное пространство (интерстициальный отек). Выпотевание жидкости начинается, когда гидростатическое давление в легочных капиллярах достигает 28—30 мм рт. ст. (при норме 5—10 мм рт. ст.), т.е. когда оно уравнивается с онкотическим давлением крови. В продромальный период сердечной астмы больные отмечают общую слабость, головную боль, стеснение в груди, нарастание одышки, сухой кашель. При этом в легких хрипы не прослушиваются. Клиника сердечной астмы характеризуется приступами инспираторного удушья, возникающими на фоне инспираторной сердечной одышки. Причиной возникновения приступа удушья является интерстициальный отек.

Во время приступа удушья больной становится беспокойным, покрывается холодным потом, отмечается страдальческое выражение лица. Приступ часто начинается с кашля, затем нарастает одышка, переходящая в удушье. Во время приступа удушья повышается АД, наблюдаются нарастающая тахикардия и диспноэ, усиливается функция дыхательных и вспомогательных мышц. Присасывающее действие форсированного вдоха ведет к еще большему кровенаполнению сосудов малого круга. Все эти изменения повышают нагрузку на сердце и еще больше снижают эффективность его работы. Усиливается центральный цианоз. Пульс слабого наполнения; может определяться альтернирующий пульс (правильное чередование слабых и сильных ударов). АД чаще снижено; изменения ЦВД не характерны, хотя может быть некоторая тенденция к его повышению. Нарастающая гипоксия и ацидоз в свою очередь еще больше отягощают работу сердца и снижают эффективность медикаментозной терапии. Приступ сердечной астмы может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов. Он чаще начинается в ночное время, что объясняется несколькими причинами: 1) снижением чувствительности центральной и вегетативной нервной системы во время сна, что ухудшает газообмен в легких, не вызывая компенсаторной гипервентиляции; в результате ночью резко увеличивается застой крови, развиваются спазм бронхиол и происходит трансудация жидкой части сначала в интерстициальное пространство, а затем и в альвеолы; 2) повышением тонуса блуждающего нерва в ночное время; 3) увеличенной гиперволемией в горизонтальном положении, что сопровождается увеличением ОЦК. и притока крови к ослабленному левому желудочку.

Дальнейшее прогрессирование сердечной недостаточности приводит к повышению проницаемости не только капилляров, но и альвеолокапиллярных мембран, что на фоне сниженного онкотического дав-

ления крови обуславливает пропотевание жидкой части крови, белков и даже форменных элементов крови в альвеолы. Проникновение белков крови в альвеолы способствует образованию пенистой жидкости, состоящей из пузырьков, покрывающих всю поверхность альвеол. Все это приводит к уменьшению жизненной емкости легких, нарушению альвеоларно-капиллярного газообмена и активности сурфактанта, развитию ателектазов. Описанные патофизиологические механизмы обуславливают развитие острой дыхательной недостаточности на фоне уже возникшей сердечной недостаточности и клинически проявляются отеком легких.

Отек легких — высшая степень тяжести клинических проявлений левожелудочковой сердечной недостаточности. При этом состояние больных резко ухудшается, нарастает одышка, появляется kloкочущее дыхание (пропотевание жидкой части крови в альвеолы). У больных возникает чувство страха (результат тяжелой общей гипоксии и гипоксии миокарда), они покрываются холодным потом (усиление влияния парасимпатической части вегетативной нервной системы). На этом этапе к циркуляторной гипоксии присоединяется гипоксия, вызванная ухудшением газообмена в легких, т. е. гипоксическая гипоксия. Резкое ухудшение газообмена в легких вызывает уменьшение образования оксигемоглобина и повышение содержания восстановленного гемоглобина в крови, что приводит к увеличению центрального цианоза.

Появляется упорный влажный кашель с отделением мокроты (жидкости из альвеол). Над легкими выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. Пенообразование в альвеолах резко ухудшает воспроизводство и активность сурфактанта.

Эта стадия острой левожелудочковой сердечной недостаточности требует комплекса реанимационных мероприятий, направленных на улучшение сократимости миокарда, увеличение сердечного выброса, устранение или уменьшение гипоксии, улучшение коронарного кровотока.

Острая правожелудочковая сердечная недостаточность

Острая правожелудочковая сердечная недостаточность возникает в результате патологических состояний, вследствие которых быстро и внезапно ограничивается кровоток в малом круге кровообращения.

ЭТИОЛОГИЯ. Наиболее частыми причинами, вызывающими такое патологическое состояние, являются: тяжелый приступ бронхиальной астмы, ателектаз легкого, гидроторакс, обтурация трахеи и бронхов инородным телом, тромбоэмболия ствола легочной артерии и ее ветвей, синдром дыхательных расстройств у новорожденных, т.е. все патологические состояния, сопровождающиеся острой дыхательной недостаточностью.

Развитие острой правожелудочковой сердечной недостаточности характерно для пороков сердца с уменьшенным легочным кровотоком.

Острая правожелудочковая сердечная недостаточность может возникнуть при быстром переливании цитратной крови, если одновременно не

введены кальций и новокаин, а также в результате быстрого внутривенного введения гипертонических растворов или рентгеноконтрастных веществ, вызывающих спазм сосудов малого круга кровообращения и повышающих их сопротивление.

КЛИНИКА острой правожелудочковой сердечной недостаточности характеризуется внезапностью развития, ощущением удушья, одышки, при которой нарушаются частота, ритм, глубина дыхания. Больные жалуются на стеснение за грудиной, боль в сердце, резкую слабость. Отмечается быстрое нарастание центрального цианоза. Кожа покрывается холодным потом. Значительно повышается ЦВД и появляются признаки застоя крови в большом круге кровообращения: набухают шейные вены, быстро увеличивается печень, она становится болезненной за счет растяжения глиссоновой капсулы. Пульс слабого наполнения, развивается тахикардия. Тоны сердца ослабленные, размеры сердца увеличены вправо, акцент II тона над легочной артерией.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки обнаруживаются увеличение правого желудочка и расширение конуса легочной артерии.

На ЭКГ выявляются признаки острой перегрузки правых отделов сердца: повышение амплитуды зубца Р и его заостренность, отклонение электрической оси вправо, повышение амплитуды зубца R, снижение сегмента ST и амплитуды зубца Т в отведениях III, aVR и в правых грудных отведениях. Иногда зубец Т в этих отведениях становится отрицательным. Может отмечаться картина неполной блокады правой ножки предсердно-желудочкового пучка.

В результате остро развившихся застойных явлений в большом круге кровообращения быстро возникает функциональная недостаточность почек. Биохимические исследования сыворотки крови подтверждают нарушения функции почек и печени.

ЛЕЧЕНИЕ. Неотложная помощь при **острой левожелудочковой сердечной недостаточности** включает, прежде всего, мероприятия, направленные на восстановление проходимости дыхательных путей. Так, при выраженной тяжести состояния и угрозе остановки сердца и дыхания переводят в отделение реанимации, производят интубацию трахеи и искусственное (аппаратное) управляемое дыхание. В более легких случаях ребенку придают возвышенное положение с опущенными ногами. Обязательно используют оксигенотерапию (30%-й кислород через маску или катетер, введенный в нос). Для устранения пены в дыхательных путях и прекращения ее образования кислород подают через увлажнитель с 30%-м спиртом. Применяют также поверхностно-активное вещество антифомсилан в виде 10%-го спиртового или эфирного раствора. В увлажнитель добавляют 2—3 мл. Дети раннего возраста антифомсилан переносят плохо.

Кроме того, обязательным элементом оказания неотложной помощи являются мероприятия, направленные на разгрузку малого круга кровообращения, борьбу с отеками и уменьшением ОЦК. Для снижения притока крови к правому желудочку необходимо депонировать кровь на

периферии. Это возможно при накладывании на конечности на 20—30 мин венозных жгутов или манжетки аппарата Рива—Роччи, в которых создается давление 30—40 мм рт. ст. Назначают мочегонные препараты (это более эффективно) внутривенно: лазикс — 2—5 мг/кг массы тела. Назначают также спиролактоны — препараты, задерживающие калий в организме (антагонисты альдостерона). Альдоктон (верошпирон) уменьшает выведение калия, увеличивая выведение натрия и воды, не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Установлено, что 1 мкг альдоктона блокирует действие 1 мкг альдостерона. Назначают 50—200 мг в сутки. Препарат оказывает положительное инотропное действие на миокард. Вводят внутривенно капельно 2,4%-й раствор эуфиллина: 1 мг на 1 год жизни, но не более 5 мл.

При гиперкинетическом типе нарушения кровообращения используют ганглиоблокирующие препараты. Они блокируют Н-холинорецепторы вегетативных узлов и в связи с этим тормозят передачу нервного возбуждения с преганглионарных на постганглионарные волокна вегетативной нервной системы. При этом происходит снижение АД. Применяют 5%-й раствор пентамина (0,1—0,2 мл), разведенного в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5%-го раствора глюкозы. Вводят медленно под контролем АД.

При гипокинетическом типе нарушения кровообращения используют внутривенное введение симпатомиметических аминов (допамин или добутамин) или сердечных гликозидов (строфантин или дигоксин). В частности, с целью увеличения сердечного выброса используют средние дозы допамина (5—10 мкг/кг/мин внутривенно с помощью инфузионного насоса типа «линиомат»), добутамин дозируют от 2 до 15 мкг/кг/мин.

Важным элементом являются мероприятия, направленные на улучшение обменных процессов в миокарде. С этой целью используют кофакторы синтеза и предшественники нуклеиновых кислот. Это прежде всего витамины: тиамин, цианокобаламин.

Применяют анаболические средства, в частности калия оротат, который детям назначают от 0,1—0,25 до 0,5 г за 1 ч до еды или через 4 ч после еды 2 раза в день. Курс лечения — 20—30 дней. При необходимости через 1 мес курс лечения можно повторить.

Применяют также рибоксин, который проникает через мембрану в клетку, повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, улучшает коронарное кровообращение. Как нуклеотид проникает в миофибриллы, повышает их энергетический потенциал. Детям рибоксин назначают на 2—3 нед. Курс лечения можно повторить. Рибоксин выпускают в таблетках по 0,2 г.

Аналогичным действием обладает фосфаден (АМФ) — основная часть коферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы в организме. Фосфаден предупреждает снижение содержания адениловых нуклеотидов, креатинфосфата в окислительных форм НАД коферментов в миокарде и печени на фоне гемической гипоксии. АМФ легко проникает через клеточную мембрану и активирует биохимические реакции, благодаря которым увеличивается количество макроэргических фосфорных соединений. АМФ оказывает кардиотропное, коро-

наролитическое и сосудорасширяющее действие. Детям назначают внутримышечное введение фосфадена по 0,5—1 мл 2—3 раза в сутки на протяжении 2 нед. Затем переходят на прием фосфадена внутрь по 0,025—0,05 г 2 раза в сутки, 2—3 нед.

Весьма эффективным является панангин — комплексный препарат, содержащий калия аспаргинат и магния аспаргинат. Аспаргинат осуществляет перенос ионов калия и магния внутрь клетки, а сам включается в метаболизм клетки. Обычно назначают внутрь от 0,5 до 2 драже 2—3 раза в сутки. Для достижения быстрого эффекта вводят внутривенно капельно. Для этого из содержимого ампулы (10 мл панангина) берут возрастную дозу, которую разводят в 50—100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5%-го раствора глюкозы. Вводят капельно с добавлением 1 ЕД инсулина на 3—4 г глюкозы.

Неотложная помощь при **острой правожелудочковой сердечной недостаточности**. Необходимо устранить причины, вызвавшие острую правожелудочковую сердечную недостаточность, интенсивное лечение заболеваний, обусловивших острую дыхательную недостаточность (ликвидация пневмоторакса, удаление инородного тела из дыхательных путей, снятие бронхоспазма и др.).

При остром повышении сопротивления в малом круге кровообращения медленно струйно вводят 2,4%-й раствор эуфиллина (1 мл на год жизни, но не более 5 мл). В целях снижения давления в малом круге кровообращения проводят оксигенотерапию. Применяют диуретики (лазикс), способствующие уменьшению ОЦК. Сердечные гликозиды необходимо использовать с большой осторожностью, так как они могут усугубить клинические проявления правожелудочковой сердечной недостаточности и ухудшить прогноз.

При пороках сердца, сопровождающихся уменьшением легочного кровотока, назначают миотропные спазмолитические средства (но-шпа, атропин) и бета-адреноблокаторы (анаприлин, тразикор и др.). Под влиянием указанных препаратов устраняется спазм выносящего тракта правого желудочка, что способствует уменьшению его перегрузки. Острая тромбоэмболия требует назначения гепарина и фибринолитических средств. При угрозе остановки дыхания и сердца больного переводят на ИВЛ и при необходимости проводят реанимационные мероприятия.

Как следует из вышеизложенного, острая сердечная недостаточность требует использования комплекса мероприятий и различных лекарственных препаратов. Среди лекарственных средств главное место занимают сердечные гликозиды.

Сердечные гликозиды повышают сократительную способность миокарда без заметного увеличения потребления кислорода (благодаря уречению сердечных сокращений), стимулируют анаэробный обмен, увеличивают скорость тканевого дыхания, нормализуют образование АТФ, улучшают использование богатых энергией фосфатов.

Под влиянием сердечных гликозидов клинические проявления недостаточности кровообращения уменьшаются или исчезают. Терапевтические дозы сердечных гликозидов оказывают ряд специфических эффектов на функцию сердечно-сосудистой системы:

1. Положительное инотропное действие (повышают сократительную способность миокарда). Сердечные гликозиды оказывают прямое влияние на сократительные белки миокарда. Они нормализуют белковый и углеводный обмен, электролитный баланс в миокарде. Считают, что положительное инотропное действие сердечных гликозидов связано с блокированием сульфгидрильных групп транспортной $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ -азы мембраны миокардиальной клетки, что тормозит переход калия в клетку и выход натрия из нее. Изменения в обмене калия и натрия сопровождаются дополнительным освобождением из саркоплазматического ретикула связанных ионов кальция. Повышение содержания кальция внутри клетки способствует активации процесса сокращения миофибрилл.

Благодаря положительному инотропному действию сердечных гликозидов улучшается внутрисердечная и периферическая гемодинамика, что обусловлено: а) увеличением силы и скорости сокращения миокарда (систола становится короче, диастола длиннее); б) снижением конечного диастолического давления в полости сердца; в) увеличением ударного и минутного объемов сердца; г) уменьшением массы циркулирующей крови; д) увеличением скорости кровотока; е) снижением венозного давления; ж) увеличением почечного кровотока (повышается фильтрация, тормозится реабсорбция натрия в проксимальных канальцах, увеличивается диурез; з) нормализацией периферического АД.

2. Отрицательное хронотропное действие. Сердечные гликозиды оказывают прямое влияние на синусно-предсердный узел и действуют опосредованно через блуждающий нерв, угнетая автоматизм и уменьшая частоту ритма сердца. В результате уменьшается тахикардия, удлиняется диастола, что способствует восстановлению энергетических ресурсов в миокарде, уменьшается потребность миокарда в кислороде.

3. Отрицательное дромотропное действие. Сердечные гликозиды, оказывая непосредственное влияние на проводящую систему сердца и повышая тонус парасимпатической части вегетативной нервной системы, замедляют проводимость. Замедляется проведение импульса через предсердно-желудочковый узел, возникает блокада импульсов в нем. Могут вызвать нежелательный эффект — атриовентрикулярную блокаду различной степени. Замедляя проведение импульса в синусно-предсердном узле, сердечные гликозиды могут вызвать синоаурикулярную блокаду. Положительное дромотропное действие сердечные гликозиды оказывают при тахисистолической форме мерцательной аритмии, переводя ее в более благоприятную форму — брадисистолическую.

4. Положительное батмотропное действие. Сердечные гликозиды повышают автоматизм различных отделов мышц предсердий и желудочков, что может приводить к возникновению различных форм аритмий сердца. Чаще аритмия развивается при применении больших доз сердечных гликозидов. Увеличивая мощность сокращения миокарда, сердечные гликозиды повышают его потребность в кислороде. Но так как одновременно уменьшается количество сердечных сокращений, происходит компенсация расхода кислорода.

5. Влияние на тонус сосудов. Сердечные гликозиды оказывают прямое периферическое вазоконстрикторное действие и увеличивают пос-

ленагрузку. У здоровых детей данный механизм может нивелировать положительное инотропное действие. Минутный объем сердца может не только не увеличиваться, а даже несколько уменьшаться. При сердечной недостаточности периферические сосуды находятся в состоянии констрикции (за счет катехоламинов и ангиотензина II в ответ на сниженный сердечный выброс) и ухудшения почечной гемодинамики. В таких случаях сосудосуживающий эффект сердечных гликозидов значительно ослабевает, а уменьшение количества катехоламинов и ангиотензина II в результате увеличения сердечного выброса сопровождается вазодилатацией, уменьшением после нагрузки, увеличением ударного и минутного объемов сердца.

В последние годы сведения о коронаросуживающем действии сердечных гликозидов не подтвердились, под влиянием терапевтических доз сердечных гликозидов коронарные сосуды не изменяют свой тонус и суживаются лишь при гликозидной интоксикации.

6. Улучшение почечной гемодинамики. Увеличение диуреза после назначения сердечных гликозидов связано, в основном, с возрастанием фильтрации в клубочках и почечного кровотока. Положительный диуретический эффект приводит к уменьшению ОЦК, венозного возврата, снижению давления в легочной артерии и давления наполнения левого желудочка.

Показаниями для назначения сердечных гликозидов являются острая и хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца: мерцательная тахикардия, трепетание предсердий, наджелудочковая пароксизмальная тахикардия, тяжелое течение заболеваний у детей (пневмония, токсикоз и др.).

Противопоказания для назначения сердечных гликозидов: а) абсолютные: интоксикация сердечными гликозидами, гипертрофическая кардиомиопатия, в том числе у новорожденных, детей, матери которых болели сахарным диабетом; б) относительные: выраженное нарушение атриовентрикулярной проводимости, резкая брадикардия.

СИНДРОМ МАЛОГО СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА характеризуется снижением объема сердечного выброса, гипотензией и централизацией кровообращения, что приводит к недостаточной перфузии тканей.

ЭТИОЛОГИЯ. Среди причин синдрома малого сердечного выброса наиболее важное значение имеют аритмический шок, обусловленный брадиаритмией (синусовые, АВ блокады, фибрилляция желудочков, групповые желудочковые экстрасистолы) или тахикардией (острая коронарная недостаточность, наджелудочковая пароксизмальная тахикардия, мерцание и трепетание предсердий), кардиогенный шок (гипоксия миокарда, врожденные пороки сердца, болезнь Кавасаки, ОРВИ), острая тампонада перикарда (разрыв миокарда, перикардит, пневмомедиастинум, пневмоперикард, астматический статус, эмфизема), терминальная стадия застойной сердечной недостаточности на фоне декомпенсированных пороков сердца, миокардита или кардиомиопатии.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. В анамнезе больных имеются указания на наличие сердечной аритмии, а также состояний, обусловленных расстройствами коронарного кровообращения. В клинической кар-

тине заболевания доминирует болевой синдром, который проявляется выраженным беспокойством ребенка, сменяющимся заторможенностью. Симптомокомплекс сердечно-сосудистых нарушений включает падение артериального давления, нитевидный пульс, тахикардию, «мраморную» бледность кожных покровов, спавшиеся периферические вены, липкий холодный пот, акроцианоз и олигоанурию.

При исследовании ЭКГ выявляется ригидный интервал R-R, депрессия интервала S-T и отрицательный зубец T. Центральное венозное давление обычно ниже 40 см вод. ст. В общем анализе крови выявляется лейкоцитоз или лейкопения со сдвигом формулы влево.

ЛЕЧЕНИЕ. Целью терапевтических мероприятий является достижение адекватного сердечного выброса и перфузии тканей для предотвращения отрицательного воздействия длительной ишемии на жизненно важные органы. Поэтому необходимо устранить основную причину, купировать нарушения ритма сердца и болевой синдром, увеличить сердечный выброс, оптимизировать питание сердечной мышцы (кардиотрофические препараты), восстановить сосудистый тонус, снизить проницаемость сосудистой стенки и стабилизировать клеточные мембраны, улучшить реологические и коагуляционные свойства крови, провести оксигенотерапию. С целью увеличения сердечного выброса назначаются препараты с положительным инотропным действием (допамин по 6—9 мкг/кг/мин в/в, добутамин по 5—15 мкг/кг/мин), а также препараты с положительным хронотропным действием (адреналин по 0,2—1 мкг/кг/мин, норадреналин — 0,05—0,2 мкг/кг/мин). При выраженной тахикардии и низком ЦВД необходимо увеличение преднагрузки для повышения УО. Это обеспечивается внутривенным введением жидкости (инфузионная терапия). При выраженной тахикардии, высоком ЦВД и отсутствии эффекта от препаратов с положительным инотропным действием, когда имеется большая постнагрузка, назначают гидралазин (0,2 мг/кг) или нитропруссид натрия (0,5—0,8 мкг/кг/мин). В случаях, когда отмечено уменьшение сократимости миокарда, показаны сердечные гликозиды (строфантин, коргликон, дигоксин). Кардиотрофическая терапия при синдроме малого сердечного выброса включает назначение глюкозо-калиево-инсулиновой (поляризующей) смеси (20%-й р-р глюкозы — 5 мл/кг, 7,5%-й р-р КСl — 0,3 мл/кг, инсулин — 1 ЕД/кг), которую вводят внутривенно капельно в течение 30—40 мин. Кроме того, рекомендуется назначение панангина (по 0,25 мл/кг), рибоксина, фосфадена, L-карнитина (милдроната), неотона (креатинфосфата), цитохрома С (цитوماка), солкосерила и др.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая сердечная недостаточность — это патологическое состояние, характеризующееся постепенным развитием несоответствия величины выброса крови из сердца потребностям организма, а также обу-

словленная этим задержка натрия и воды, приводящая к центральным и/или периферическим отекам.

ЭТИОЛОГИЯ. Среди причин хронической сердечной недостаточности у детей наиболее важное значение имеют врожденные пороки сердца, нарушение кровоснабжения миокарда (анемии и др.), непосредственные химические влияния на миокард (инфекции, интоксикации, гиповитаминозы и др.), нервно-трофические и гормональные изменения (эндокринные заболевания и др.).

ПАТОГЕНЕЗ. В развитии хронической сердечной недостаточности у детей имеют значение три основных патофизиологических механизма, которые приводят к снижению сократительной способности миокарда, нарушению диастолической функции сердца, повышению пред- и посленагрузки, выраженной бради- или тахикардии (рис. 55). Прежде всего, это непосредственное поражение миокарда возникает при миокардитах, дистрофиях миокарда, некоторых кардиомиопатиях, гипоксии, нарушении обмена и др. В этом случае происходит первичное нарушение метаболизма миокарда, главным образом связанное с недостатком АТФ и перераспределением калия. Это так называемая энергетически-динамическая недостаточность. Следует отметить, что при первичном поражении миокарда большую роль играет его асинергия, она обычно возникает при поражении более 30% его площади. С одной стороны, следовательно, возникает гипокинезия пораженных участков, например вследствие гипоксии, а с другой стороны — гиперкинезия интактных отделов миокарда. При ишемии миокарда очень быстро наступает а- или гипокинезия ишемизированного участка. То же самое возникает при любом другом первичном поражении миокарда. В этих случаях также возникает относительная недостаточность митрального клапана, отягощающая недостаточность кровообращения, повышение венозного давления в малом круге, ведущее в конечном счете к гипоксемии, повышению артериального давления.

Несколько иная ситуация складывается при так называемой гемодинамической недостаточности. При этом снижение сократительной способности миокарда происходит вследствие перенапряжения сердечной мышцы, когда нагрузка, падающая на сердце, превышает его способность совершать эту работу и исчерпаны компенсаторные возможности. Гемодинамическая недостаточность возникает при врожденных и приобретенных пороках сердца, более редкой причиной у детей является гипертензия большого или малого круга кровообращения. Следовательно, развитие гемодинамической хронической сердечной недостаточности возможно в результате перегрузки давлением сердца, которая возникает при артериальной гипертензии любого происхождения, стенозе аорты или легочной артерии, гипертензии в малом круге кровообращения, а также при перегрузке объемом, которая развивается при пороках сердца с недостаточностью клапанов, при артериовенозных шунтах.

При ряде болезней приходится сталкиваться со смешанным патогенезом хронической сердечной недостаточности, когда имеет место и перегрузка объемом или давлением, и в то же время — поражение самого миокарда.

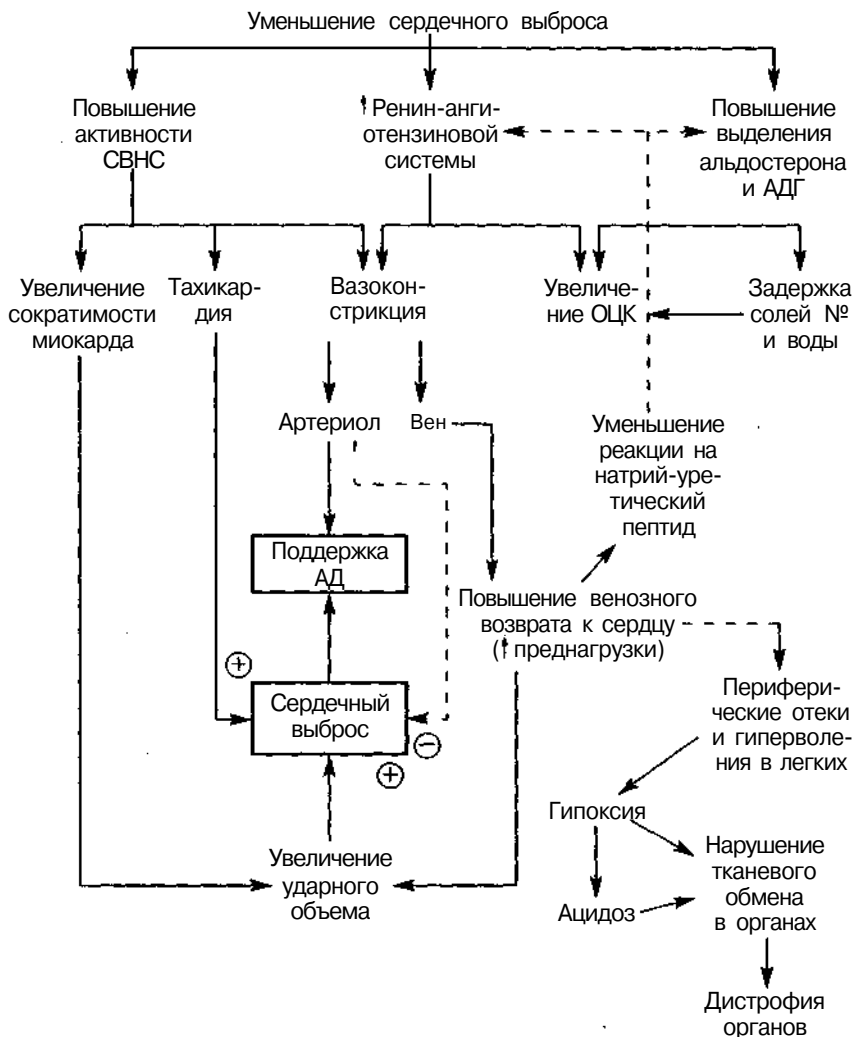


Рис. 55. Основные нейроэндокринные механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности

При перегрузке давлением снижается сердечный выброс, повышается внутримиекардиальное напряжение, миокард работает против высокого напряжения, отсюда рано возникает его гипертрофия. Вот почему в классификации Нью-йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964) гипертрофия миокарда относится к I классу недостаточности кровообращения, т.е. все пока ограничивается гипертрофией миокарда. При этом ударный объем не изменяется, но только пока гипертрофированный миокард справляется с этим сопротивлением. Если

же развивается недостаточность, то ударный объем уменьшится, уменьшится фракция выброса.

Что такое фракция выброса? В норме желудочек изгоняет примерно 60—70% крови, которая в него поступает, в нем остается 30—40% ее. При сердечной недостаточности желудочек изгоняет 20—30% общего объема поступившей в него крови, а 70% остается; вот это и есть снижение фракции выброса. Это — следствие снижения сократительной функции миокарда.

При перегрузке объемом происходят следующие изменения. Если при перегрузке давлением снижается сердечный выброс, то при перегрузке объемом, например при недостаточности аортального клапана, выброс увеличивается. Происходит ранняя дилатация желудочка, и только потом наступает запаздывающая гипертрофия. Увеличивается диастолическое давление в желудочке, поскольку во время диастолы в него поступает большее количество крови. Таким образом, присоединяется вторичная перегрузка давлением левого предсердия и, соответственно, повышается давление левого предсердия и, соответственно, повышается давление в легочных венах.

В дальнейшем, снижение насосной функции сердца вызывает ухудшение кровообращения в органах и тканях. Это ведет, в частности, к снижению кровоснабжения почек, т.е. уже на этом этапе в патогенез включается почечное звено. Недостаточный выброс, снижение минутного объема кровообращения ведет к снижению артериального давления. В ответ на это увеличивается активность симпатико-адреналовой системы, которая проявляется, в частности, в гиперпродукции норадреналина, что обуславливает констрикцию артериол и вен.

Констрикция артериол ухудшает кровоснабжение почек, что усиливает активизацию почечного звена, еще больше ухудшает кровообращение органов и тканей. Недостаток кровоснабжения почек, обусловленный, с одной стороны, малым выбросом, а с другой — повышением тонуса артериол вследствие активизации симпатико-адреналовой системы, приводит к активизации системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС).

Активизация системы ренин-ангиотензин в конечном счете приводит к образованию ангиотензина II, который еще больше увеличивает спазм периферических сосудов, в том числе и почечных. С другой стороны, выделение ангиотензина II включает систему альдостерона.

Альдостерон повышает реабсорбцию натрия, увеличивается осмолярность плазмы, что, в свою очередь, вызывает увеличение продукции антидиуретического гормона гипофиза (АДГ). Таким образом, возникает задержка жидкости. Отсюда появляется увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), которое обусловлено, с одной стороны, задержкой жидкости вследствие гиперпродукции альдостерона и АДГ, с другой — усиленным выбросом эритроцитов из костного мозга, вызванного его гипоксией.

Увеличение ОЦК при наличии повышения венозного тонуса и венозного давления приводит к отекам. Увеличивается венозный возврат к сердцу. Увеличение венозного возврата вызывает переполнение малого

круга кровообращения, что, в свою очередь, ведет к увеличению наполнения левого желудочка, возникает перегрузка его объемом. Увеличивается диастолическое наполнение левого желудочка, что ведет к дилатации сердца и прогрессирующему снижению сердечного выброса. Таким образом, круг замыкается: все начинается со снижения сердечного выброса, а в конечном счете дело уже доходит до венозного застоя. Вот это и объединяет теорию застойной недостаточности и теорию малого выброса.

Это только общая схема. Конечно, в процессе развития хронической сердечной недостаточности включаются и другие механизмы нейрогуморальной регуляции кровообращения. Организм пытается компенсировать возникающие нарушения гемодинамики.

Начинается все это, как уже отмечалось, с раздражения симпатико-адреналовой системы: тахикардия, повышение тонуса артериол, мобилизация крови из депо. Кроме того, осуществляется рефлекс Бейнбриджа с полых вен и предсердий, который также ведет к тахикардии.

Включается механизм Франка—Старлинга, когда при увеличении диастолической перегрузки усиливается систола (до определенного предела). Компенсаторно возникает дилатация, гипертрофия, а дальше повышается общее периферическое сосудистое сопротивление, гипертонус артериол и вен обеспечивает перераспределение крови для адекватного кровоснабжения головного мозга и сердца. Уже указывалось на повышение ОЦК, вторичного гиперальдостеронизма и пр.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Для разделения стадий сердечной недостаточности пользуются классификацией В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско (1934), которые предложили выделить три стадии, подразделяя II стадию на А и Б (I, IIА, IIБ, III). Критерии выделения стадий хронической сердечной недостаточности представлены в таблице 56.

ВОЗ принята классификация, предложенная Нью-йоркской кардиологической ассоциацией (1964). Она встречается в отечественной литературе, хотя большинство авторов приводит ее только в качестве примера. Нью-йоркская классификация предлагает деление хронической сердечной недостаточности на четыре класса (*табл. 57*).

I класс — минимальная степень нарушения миокарда. Имеется его гипертрофия без клинических признаков недостаточности, при нормальном минутном объеме кровообращения и отсутствии расстройств циркуляции. В нашем понимании здесь сердечной недостаточности нет или в крайнем случае — это I стадия, поскольку ее главным признаком является гипертрофия сердца.

II класс характеризуется дисфункцией миокарда, но нормальным минутным объемом кровообращения, так как он придерживается за счет резервных механизмов, что ведет к увеличению конечного диастолического давления в левом желудочке и давления в легочной артерии (венозного), которое еще более возрастает при физической нагрузке. При этом появляется утомляемость, одышка, минутный объем кровообращения увеличивается, но недостаточно.

III и IV классы характеризуются дальнейшим нарастанием гемодинамических нарушений и клиническими проявлениями декомпенсации.

Классификация хронической сердечной недостаточности (по В.Х. Василенко, Н.Д. Стражеско, 1934)

Стадии	Характеристика
I	Отсутствие в покое субъективных и объективных признаков нарушения кровообращения, но одышка, тахикардия, быстрая утомляемость, появляются при физическом напряжении
II	Наличие признаков недостаточности кровообращения уже в покое: одышка и тахикардия более выражены и обнаруживаются при легкой физической нагрузке или становятся постоянными
A	Недостаточность одного левого или правого сердца (застой малого круга при недостаточности левого сердца и застой в большом круге при недостаточности правого сердца): увеличение печени в умеренной степени, ее болезненность, отеки на ногах (появляются к вечеру, а к утру исчезают)
Б	Недостаточность обеих половин сердца, застой в малом и большом круге кровообращения, печень значительно увеличена и болезненна, отеки резко выражены (сохраняются после ночного отдыха)
III	Тяжелая одышка в покое, ортопноэ, ночные пароксизмы удушья (сердечная астма), гидроторакс, гидроперикард, гепатомегалия, анасарка, асцит, олигурия. Необратимые морфологические и дистрофические изменения в органах и тканях

III класс характеризуется дисфункцией миокарда с нормальным МОК и увеличением конечного диастолического давления в левом желудочке и давления в легочной артерии (венозного). Отмечается незначительное ограничение физической активности больных,

IV класс характеризуется значительным ограничением физической активности больных, и минимальная физическая нагрузка обуславливает дискомфорт.

В этой классификации спорным, конечно, является I класс, потому что он характеризуется гипертрофией. Известен ряд заболеваний, при которых гипертрофия возникает достаточно рано, например при гипертонической болезни. Таким образом, при любой артериальной гипертензии, относящейся ко II стадии болезни, по ВОЗ, автоматически по этой классификации мы уже имеем недостаточность кровообращения. И наконец, недостатком является отсутствие четкого деления между III и IV классами.

А достоинство этой классификации заключается в том, что она допускает возможность перехода из более высокого класса в более низкий, так сказать, «по номеру», в ней нет термина «стадия». Но эта классификация, как уже говорилось, у нас в стране распространена очень мало.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина при хронической сердечной недостаточности в значительной степени определяет-

Классификация сердечной недостаточности (Нью-йоркская кардиологическая ассоциация — NYHA, 1964)



Характеристика. Минимальная степень нарушения миокарда (гипертрофия сердца без клинических признаков недостаточности, при нормальном МОК и отсутствии расстройств циркуляции). Нет ограничения физической активности больных

Терминология. Бессимптомная дисфункция левого желудочка



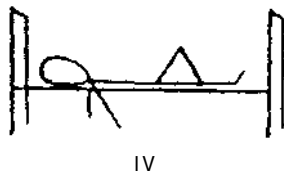
Характеристик. Дисфункцией миокарда с нормальным МОК и **увеличением** конечного диастолического давления **в ЛЖ** и **давления в легочной артерии** (венозного), Незначительное ограничение физической активности больных

Терминология. Легкая СН



Характеристика. Значительное ограничение физической активности больных

Терминология. Среднетяжелая СН



Характеристика. Минимальная физическая нагрузка обуславливает дискомфорт

Терминология. Тяжелая СИ

ся тем основным заболеванием, которое явилось причиной недостаточности кровообращения: миокардит, порок сердца и др., и обусловлена, в основном, нарушением гемодинамики левого или правого желудочка.

Первая стадия хронической сердечной недостаточности характеризуется умеренной тахикардией в покое. Признаки недостаточности появляются лишь при физической нагрузке, когда можно констатировать быструю утомляемость, одышку, выраженную тахикардию. Тахикардия, в основном, вызывается раздражением симпатико-адреналовой системы и рефлексом Брейнбриджа. У грудных детей одним из первых признаков является затруднение при кормлении грудью: через 1–2 минуты ребенок отказывается от груди, становится беспокойным, появляется выраженная одышка, иногда периоральный цианоз.

При ПА стадии одышка и тахикардия наблюдаются в покое. Одышка имеет сложное происхождение, но главным является накопление недоокисленных продуктов в крови, нарушение диффузии кислорода в легких и раздражение дыхательного центра. Имеют значение ригидности легких, повышение внутриплеврального давления и некоторые другие причины. Ребенок утомляется даже при выполнении обычных физических нагрузок. В этой стадии можно констатировать признаки венозного застоя. При правожелудочковой недостаточности это проявляется умеренным увеличением печени, у детей младшего возраста — нередко анорексией, рвотой, болями в животе; при левожелудочковой — выраженной одышкой, незвучными влажными хрипами в нижних долях легких. Нередко, особенно у детей младшего возраста, застойные явления наблюдаются и в малом, и в большом круге кровообращения (тотальная сердечная недостаточность). У детей при ПА стадии обычно отмечается пастозность, к концу дня могут появляться небольшие отеки, у старших детей обычно на нижних конечностях, у грудных — в области мошонки и крестца (при левожелудочковой недостаточности периферических отеков может и не быть).

Более глубокие нарушения наблюдаются при ПБ степени недостаточности. Ребенок находится в постели, т.к. даже небольшое движение вызывает значительное усиление одышки и тахикардию. Дети нередко принимают возвышенное положение, обычно капризны, раздражительны, плохо вступают в контакт. Резко нарушен сон, аппетит. При правожелудочковой недостаточности увеличена и часто болезненна печень, кроме стабильных периферических, наблюдаются и полостные отеки (асцит). Отеки представляют собой избыточное накопление внеклеточной жидкости и натрия. На ранних стадиях СН они могут быть скрытыми, так как задержка в организме жидкости до 5 л может клинически не обнаруживаться. Происхождение периферических отеков сложно. Они обусловлены повышением гидростатического давления в венах большого круга кровообращения, задержкой в организме жидкости и натрия и гипоксической порозностью капилляров. При преимущественно левожелудочковой недостаточности периферические отеки могут быть умеренно выражены или даже отсутствовать, в то же время ведущими являются явления значительного венозного застоя в легких, возможны явления

предотека и отека легких. При повышении гидростатического давления в венах малого круга и несостоятельности рефлекса Китаева при достаточной сократительной способности правого желудочка может возникнуть сердечная астма, при которой имеется перераздражение дыхательного центра. Сердечная астма представляет собой интерстициальный отек легких, который может перейти в альвеолярный отек легких (пропотевание жидкости в альвеолы). В обоих случаях существенную роль играет повышение проницаемости капилляров вследствие их гипоксии. В этой стадии нередко у детей отмечается акроцианоз, иногда — общий цианоз. Цианоз обусловлен повышением концентрации восстановленного гемоглобина вследствие повышенного поглощения кислорода в тканях и нарушения оксигенации крови в легких (восстановленный гемоглобин имеет синий цвет). Кроме того, имеет значение и расширение мелких венул. Значительно снижен диурез. Резко выражены изменения со стороны сердца: значительно расширены границы, тоны глухие, уменьшена звучность шумов, нередко наблюдаются различные нарушения ритма.

При III степени недостаточности кровообращения к выше описанным симптомам присоединяются тяжелые необратимые дистрофические изменения со стороны всех органов и систем.

При тяжелой сердечной недостаточности отмечается нарушение белкового обмена с тенденцией к гипопроотеинемии и гипоальбуминемии, нарушение выделительной функции, появление гипербилирубинемии с желтухой, а также нередко повышение активности ряда ферментов в крови (АлАТ, АсАТ, ЛДГ и др.).

Гипоксическая дистрофия развивается и в легких, желудочно-кишечном тракте, костном мозге и, наконец, в самом миокарде. Этому способствуют нарушения электролитного баланса, которые возникают вследствие вторичного альдостеронизма, что в конечном счете ведет к гипокалиемии и нарушению КОС.

Необходимо помнить о том, что при различных заболеваниях недостаточность кровообращения имеет свои особенности.

Ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности в доклинической фазе определяются различными инструментальными методами, которые позволяют установить величину ударного и минутного объема, фракцию выброса, конечное диастолическое давление и т.п. Тут имеют значение такие методы, как эхокардиография, поликардиография, реография и целый ряд других.

ЛЕЧЕНИЕ хронической сердечной недостаточности у детей должно быть дифференцированным. В каждом конкретном случае следует принимать во внимание характер основного заболевания, тяжесть и особенности клинических проявлений нарушения гемодинамики, наличие нарушений функций внутренних органов и гомеостаза, а также других осложнений. С учетом всех этих факторов подбирается индивидуальный комплекс лекарственных препаратов, адекватные дозы которых определяются в процессе лечения. Кроме того, при определении тактики лечения сердечной недостаточности в каждом конкретном случае следует

принимать во внимание патофизиологические механизмы ее развития. Ведущими механизмами возникновения хронической сердечной недостаточности являются: снижение сократительной способности миокарда, нарушение диастолической функции сердца, повышение пред- и посленагрузки, выраженная бради- или тахикардия. Поэтому основными направлениями в лечении хронической сердечной недостаточности являются нормализация сердечного выброса, воздействие на почечное звено, снижение периферического сосудистого тонуса и подавление влияния симпатико-адреналовой системы на миокард.

Лекарственные вещества, применяемые в настоящее время для лечения больных с СН, делят на две основные группы. К первой группе относятся медикаментозные средства, оказывающие положительное инотропное действие. Сюда входят сердечные гликозиды, синтетические катехоламины, ингибиторы фосфодиэстеразы и др. Вторую группу составляют лекарственные препараты, вызывающие разгрузку сердца: объемную (диуретики), гемодинамическую (периферические вазодилататоры) и нейрогуморальную (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы).

При некоторых болезнях сердца (миокардиты, дилатационная кардиомиопатия и др.) СН связана преимущественно со снижением сократимости миокарда, в связи с чем основное место в лечении занимают инотропные средства. Из них наиболее часто применяемыми в клинической практике по-прежнему остаются сердечные гликозиды, эффективность которых, как показано в последние годы, связана не только с увеличением силы и скорости сокращения сердечной мышцы, но и со снижением активности симпатико-адреналовой системы. Компенсаторное повышение активности, как известно, является одной из причин прогрессирования гемодинамических нарушений.

Механизм действия сердечных гликозидов очень сложен и до последнего времени плохо изучен. У всех гликозидов, независимо от их строения, есть общие черты, определяющие их лечебные свойства. Прежде всего сердечные гликозиды влияют на сократительные белки, происходит ускорение полимеризации актина, ускорение сокращения актомиозина и торможения АТФазы, восстановление других ферментов углеводно-фосфорного обмена; создаются благоприятные условия для образования и использования энергии.

Очень важным является действие гликозидов на обмен электролитов в миокарде. В результате угнетения $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФазы}$ подавляется активной транспорт ионов натрия из клетки и ионов K^+ в клетку во время диастолы. Угнетение транспортной системы натрия и калия сочетается с повышением активности обмена натрия и калия на наружных оболочках миокардиальных клеток и мембранах саркоплазматического ретикулума. Это приводит к повышению концентрации диссоциированного кальция клетки, что увеличивает скорость и силу сокращения миокарда (ионизированный кальций составляет основу электромеханической связи, т.е. связи возбуждения и сокращения).

Кроме того, гликозиды влияют на обмен фосфорных соединений в миокарде, на углеводный обмен, на обмен кислорода, т.е. на процессы аэробного гликоза. Нормализуется потребление кислорода, повышается коэффициент полезного действия миокарда, что компенсирует его энергетическую недостаточность.

Важным является действие гликозидов на центры вегетативной нервной системы. Оно осуществляется прежде всего через блуждающий нерв рефлекторно, через рецепторы синокаротидной зоны, аортального сплетения, а отсюда возникает рефлекс на центры вегетативной нервной системы. Они изменяют чувствительность миокарда к нормальному тону блуждающего нерва. Это важнейший эффект в лечении СН, поскольку речь идет о замедлении ритма. На другие тахикардии, не обусловленные СН, сердечные гликозиды не действуют.

В результате, как известно, все гликозиды, независимо от их строения, воздействуют на основные функции сердца:

- 1) повышение сократительной функции — положительное инотропное действие — это самый важный эффект сердечных гликозидов;
- 2) уменьшение частоты сердечных сокращений — отрицательное хронотропное действие;
- 3) замедление проводимости, происходящее в атриовентрикулярном соединении, — отрицательное дромотропное действие;
- 4) повышение возбудимости — положительное батмотропное действие.

Если рассматривать полезность этих эффектов, то мы увидим, что, конечно, самым главным является повышение сократительной функции; замедление ритма очень необходимо при тахикардии и нежелательно, если у больного СН сопровождается брадикардией. Замедление проводимости представляется нежелательным во всех случаях, кроме мерцательной аритмии. Повышение возбудимости — вообще отрицательный, нежелательный эффект.

Выраженность действий отдельных сердечных гликозидов на основные функции сердца различна. Это в значительной степени определяется их полярностью. Если определить сердечные гликозиды по инотропному эффекту, т.е. по самому важному действию на сократимость миокарда, то их можно распределить в следующем порядке:

- 1) полярные гликозиды — строфантин, коргликон и гликозиды морского лука (просцилларидин, талусин);
- 2) относительно полярные гликозиды (изоланид, дигоксин);
- 3) неполярные гликозиды — дигитоксин.

Таким образом, наибольшим инотропным эффектом обладает строфантин, наименьшим — дигитоксин. Вторым важным действием является замедление ритма, т.е. отрицательное хронотропное действие. Если анализировать брадикардическое действие, то гликозиды надо поставить в обратном порядке: на первом месте — дигитоксин, потом дигоксин, изоланид, гликозиды морского лука, строфантин. Если наибольшее замедление ритма вызывает дигитоксин, то наименьшее — талусин и строфантин.

Таким же образом они распределяются и по кумулятивным свойствам: на первом месте стоит дигитоксин и на последнем — строфантин.

При хронической сердечной недостаточности эффект систолического и диастолического действия гликозидов заключается в следующем:

1) увеличивается систолический объем, это вызывает уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, повышенного при СН;

2) увеличивается минутный объем кровообращения в покое при физической нагрузке;

3) уменьшается ОЦК;

4) увеличивается фильтрация в почках, увеличивается диурез.

Опыт применения сердечных гликозидов свидетельствует о том, что их назначение при СН в максимальных терапевтических дозах в большинстве случаев не оправдано. Известно, что положительные инотропные средства, в том числе сердечные гликозиды, стимулируя работу сердца, увеличивают энергетические затраты и повышают потребность миокарда в кислороде. Поэтому в последние годы наметилась тенденция к применению сердечных гликозидов в относительно небольших дозах как в период начальной дигитализации, так и при длительной поддерживающей терапии.

Исходя из того, что инотропная стимуляция сердца сопровождается истощением энергетических ресурсов миокарда, в литературе появились сообщения, в которых высказываются сомнения относительно целесообразности длительного применения сердечных гликозидов при СН у больных с синусовым ритмом. Единственным неоспоримым показанием к постоянной поддерживающей терапии сердечными гликозидами является мерцательная аритмия.

При лечении сердечными гликозидами можно столкнуться с явлениями интоксикации, это очень важный момент, который препятствует широкому бесконтрольному использованию данных препаратов. Гликозидная интоксикация может выражаться нарушениями зрения, нарушениями функции ЦНС, диспептическими расстройствами, брадикардией, появлением экстрасистол (особенно опасны полиморфные желудочковые экстрасистолы), замедлением предсердно-желудочкового проведения. Однако далеко не всегда эта интоксикация обусловлена действительно истинной передозировкой препарата. Когда появились методы определения дигоксина в крови, надеялись, что этим можно будет контролировать возможность передозировки. Но эти надежды не оправдались. С течением времени, когда эти методы усовершенствовались, оказалось, что прямого соответствия между концентрацией дигоксина в крови и наличием интоксикации нет.

Помимо передозировки, интоксикации может способствовать повышенная чувствительность к гликозидам. Факторами, повышающими чувствительность к гликозидам, являются воспалительные поражения миокарда. Способствует интоксикации легочная недостаточность, вызывающая гипоксию. Другими факторами являются резкая дилатация сердца, почечная и печеночная недостаточность, гипотиреоз, электро-

литные расстройства, нарушения КОС, совместное применение некоторых лекарственных веществ (активные диуретики, препараты кальция и др.)

Борьба с интоксикацией заключается прежде всего в отмене гликозидов, введении унитиола, который связывает гликозиды, борьба с нарушениями ритма (при наличии аритмии и нормальной атриовентрикулярной проводимости) — соли калия, при нормальном содержании калия — бета-блокаторы и некоторые антиаритмические препараты.

С точки зрения защиты миокарда более приемлемым представляется использование медикаментозных препаратов, оказывающих отрицательное инотропное действие. В этом плане заслуживают внимания блокаторы бета-адренорецепторов, которые при СН различной этиологии оказывают благоприятное клиническое действие. Однако их применение при наличии выраженных проявлений декомпенсации сердца, особенно при резком снижении сократимости миокарда, небезопасно из-за возможности фатального ухудшения состояния кровообращения. Исходя из этих соображений, блокаторы бета-адренорецепторов следует назначать только больным с умеренно выраженными клиническими симптомами СН. Причем лечение необходимо начинать с применения их в малых дозах, которые в дальнейшем могут быть увеличены под строгим контролем уровня артериального давления, показателей сократимости миокарда и частоты ритма сердца. В большинстве случаев блокаторы бета-адренорецепторов назначаются в сочетании с сердечными гликозидами.

Однако в настоящее время показано, что при СН может быть резко снижена плотность бета-адренорецепторов, поэтому эффективность препаратов, ингибирующих их активность, может быть достаточно низкой. Учитывая это, иногда назначают синтетические катехоламины (допамин, добутамин и др.), которые оказывают положительное инотропное действие. Они используются главным образом при критических ситуациях, сопровождающихся снижением сократимости миокарда и уровня артериального давления. Эти препараты показаны не только при острой СН, кардиогенном шоке, но и тяжелой хронической СН. Показано, что периодическое включение инъекций добутамина или курсовой прием ибупамина при лечении СН другими средствами вызывает заметные сдвиги в клиническом эффекте. Дофамин (а добутамин еще лучше) действует не только в момент введения, эффект сохраняется еще в течение суток. При этом их назначают до стабилизации состояния больных и стойкой нормализации уровня артериального давления. Для длительного применения синтетические катехоламины неприемлемы, что отчасти объясняется их аритмогенным действием. Дозы допамина и добутамина подбирают индивидуально, при этом исходят из того, что в малых дозах они оказывают преимущественно кардиотропное, в больших — сосудосуживающее действие.

Вторая группа негликозидных препаратов, обладающих инотропными свойствами, — это ингибиторы фосфодиэстеразы (амринон, милринон, эноксимон), которые наряду со значительно выраженным положительным инотропным эффектом оказывают вазодилатирующее действие.

Важным является то, что они способствуют накоплению в кардиомиоцитах цАМФ. Однако ожидания полностью не оправдались: оказалось, что при длительном применении они повышают электрическую нестабильность миокарда и способствуют возникновению жизнеугрожающих аритмий сердца. Это, по-видимому, явилось одной из главных причин снижения уровня выживаемости больных в отдаленные сроки от начала лечения этими препаратами. Поэтому в настоящее время ингибиторы фосфодиэстеразы используются лишь при тяжелых клинических проявлениях СН, причем не более 1,5–2 нед. У детей эти препараты пока не нашли широкого применения, однако есть основание полагать, что в дальнейшем будут разработаны лекарственные препараты этой группы, лишенные выраженного аритмогенного эффекта, что позволит внедрить их в практику лечения СН у детей.

К основным лекарственным препаратам, вызывающим объемную разгрузку сердца, относятся диуретики. Непосредственного влияния на функциональное состояние сердца они не оказывают. Диуретики способствуют улучшению работы сердца в результате уменьшения объема циркулирующей крови. Улучшение функционального состояния сердца под их влиянием связано также со снижением давления в малом и большом круге кровообращения, что сопровождается уменьшением рабочей нагрузки на миокард. Показанием к назначению диуретиков служат отеки, после устранения которых их обычно отменяют. В дальнейшем для сохранения достигнутого уровня компенсации сердечной деятельности можно длительно использовать сердечные гликозиды и периферические вазодилататоры. Длительного применения диуретиков следует по мере возможности избегать в связи с возможностью развития серьезных побочных явлений.

Наиболее эффективными являются мощные, так называемые «петлевые» диуретики (фуросемид, урегит), которые сочетают с калийсберегающими диуретиками (верошпирон, амилорид, триамтерен). Комбинированная терапия диуретиками разных групп позволяет получить дополнительный диурез и предотвратить развитие побочных явлений, связанных с нарушением электролитного баланса, в первую очередь гипокалиемии.

В последние годы интенсивно разрабатывалось новое направление в лечении СН, основанное на воздействии на периферическое кровообращение.

В результате включения по мере развития СН различных компенсаторных механизмов, в частности активации нейрогуморальных систем, повышается пред- и посленагрузка, что приводит к ухудшению насосной функции сердца. Вазодилататоры способствуют расширению периферических сосудов, вызывают гемодинамическую разгрузку сердца. При этом происходит увеличение сердечного выброса, снижение давления в полостях сердца и уменьшение застойных явлений в малом и большом круге кровообращения.

В зависимости от точки приложения действия вазодилататоры делят на артериальные, венозные и смешанные. Артериальные вазодилатато-

ры благодаря расширению артериол приводят к снижению давления в аорте, за счет чего улучшается насосная функция левого желудочка, то есть снижается посленагрузка. Венозные вазодилататоры оказывают сосудо-расширяющее действие на периферические вены, в результате чего происходит депонирование части крови на периферии и тем самым уменьшается венозный возврат к правым отделам сердца. Это, в свою очередь, приводит к снижению давления в правом желудочке и в системе малого круга кровообращения, что сопровождается уменьшением степени легочной гипертензии. Следовательно, венозные вазодилататоры расширяют одновременно и артериальные, и венозные сосуды, способствуя снижению как пред-, так и посленагрузки. В большинстве случаев возникает необходимость воздействия на оба колена сосудистого русла, поэтому сочетают применение артериальных и венозных вазодилататоров или же назначают препараты, оказывающие одновременно влияние на пред- и посленагрузку. Из артериальных вазодилататоров в клинической практике используются гидралазин (апрессин), миноксидил и др. Наиболее часто применяемыми венозными вазодилататорами являются нитраты (нитросорбид, сустанг и др.) и молсидомин. К препаратам, оказывающим одновременное действие на артериальные и венозные сосуды, относятся празозин, нитропруссид натрия и др.

Особое внимание клиницистов в последние годы привлекают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — капотен, эналаприл, лизиноприл, которые помимо сосудо-расширяющего эффекта обладают благоприятным влиянием на функцию сердца в результате снижения его симпатической стимуляции. Они уменьшают нагрузку на сердце благодаря расширению как артериальных, так и венозных сосудов. В большей степени клиническая значимость этих препаратов связана с нейрогуморальной разгрузкой сердца, в результате чего они предупреждают развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и фиброзного процесса в нем. В отличие от других периферических вазодилататоров, вызывающих рефлекторную тахикардию, ингибиторы АПФ урежают ритм сердца и обладают антиаритмическим действием, что имеет немаловажное значение при лечении СН. Они производят натрий- и диуретический эффект, при этом способствуют задержке калия в организме. Не случайно некоторые клиницисты ставят ингибиторы АПФ на первое место среди лекарственных препаратов, применяемых в настоящее время для лечения хронической СН.

В последние годы большое внимание уделяется изучению механизмов возникновения СН у больных с нарушением диастолической функции сердца, что связано с необходимостью разработки дифференцированного терапевтического подхода к ее лечению. Снижение сердечного выброса при нарушении диастолической функции сердца связано с уменьшением притока крови к желудочкам, что может быть следствием повышенной ригидности миокарда (гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии и др.) или же сдавления (перикардиты, опухоли и др.). В целях воздействия на диастолическую функцию сердца при гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатиях применяются лекар-

ственные вещества, оказывающие отрицательное инотропное действие: блокаторы бета-адренорецепторов (анаприлин), антагонисты кальциевых каналов (верапамил) и кордарон. Будучи антиаритмическими препаратами, они одновременно предупреждают развитие, а во многих случаях устраняют имеющиеся довольно часто у этих больных нарушения ритма сердца, которые являются одной из частых причин их внезапной смерти. Иная тактика при перикардитах: при тампонаде сердца, что бывает при экссудативном перикардите, показана пункция перикарда с эвакуацией выпота, при констриктивном перикардите в случаях тяжелой, прогрессирующей СН эффективна лишь перикардэктомия.

Требует индивидуального подхода лечение больных, у которых СН связана с повышением пред- и посленагрузки. Повышение посленагрузки на левый желудочек у детей имеет место при вторичной легочной гипертензии, на правый желудочек — при первичной и вторичной (врожденные пороки сердца, хроническое легочное сердце) легочной гипертензии. Медикаментозная терапия в подобных случаях связана со снижением сосудистого сопротивления, для чего используются различные гипотензивные средства. При системной артериальной гипертензии показаны блокаторы бета-адренорецепторов, периферические вазодилататоры, диуретики, антагонисты кальциевых каналов и др. При легочной гипертензии средствами выбора являются коринфар (нифедипин) и ингибиторы АПФ. При необходимости гипотензивные средства сочетают с сердечными гликозидами и диуретиками.

Увеличение преднагрузки сопровождается болезнью, при которой имеет место гиперкинетический тип нарушения кровообращения: анемии, артериовенозные свищи, цирроз печени и др. Лечебные мероприятия при этом направлены как на борьбу с основным заболеванием, так и на снижение симпатикотонии. Для снижения тонуса симпатической нервной системы используются блокаторы бета-адренорецепторов в индивидуально подобранных дозах, основными критериями эффективности которых являются урежение ритма сердца, уменьшение минутного объема и снижение уровня артериального давления.

Отдельного рассмотрения требуют подходы к лечению СН у детей с нарушениями ритма сердца, которые в одних случаях являются следствием, в других — причиной гемодинамических нарушений. В зависимости от этого определяется тактика лечения больных. В тех случаях, когда аритмии сердца непосредственно связаны с органической патологией, терапевтическая тактика зависит от характера основного заболевания. Однако нарушения ритма сердца могут быть самостоятельной причиной развития СН. В частности, СН часто возникает у детей раннего возраста при длительно некупирующемся приступе пароксизмальной тахикардии. СН нередко развивается у детей с хронической непароксизмальной тахикардией, являясь одним из серьезных клинических проявлений так называемой аритмогенной кардиомиопатии. При СН, связанной с тахиаритмиями, ведущее место в лечении занимают антиаритмические препараты, из которых чаще всего применяется кордарон, обладающий наименее выраженным отрицательным инотропным действием. Кордарон необходимо **назначать в комбинации** с сердечными гликозидами. К развитию СН

может привести полная атриовентрикулярная блокада, при которой устранение гемодинамических нарушений возможно лишь после имплантации искусственного водителя ритма сердца.

Важным условием успешного лечения СН является коррекция нарушений гомеостаза и функционального состояния внутренних органов (печень, почки, желудочно-кишечный тракт и др.), которые наблюдаются довольно часто. Особенно грозными клиническими проявлениями при СН являются тромбозы и эмболии, которые у детей встречаются главным образом при дилатационной кардиомиопатии и инфекционном эндокардите. С целью их профилактики при тяжелой СН больным с этими заболеваниями следует назначать дезагреганты, при развитии тромбозов и эмболии используются антикоагулянты.

ДИФФУЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Диффузные заболевания соединительной ткани — это группа заболеваний, которые характеризуются системным типом воспаления различных органов и систем в результате сочетанного развития аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, а также избыточным фиброобразованием. Особенностью этой группы заболеваний является мультифакториальный тип предрасположенности с определенной ролью иммуногенетических факторов, связанных с HLA-антигенами, локализованными в 6-й хромосоме.

В соответствии с классификацией ВОЗ в группу диффузных заболеваний соединительной ткани включают системную красную волчанку, системную склеродермию (прогрессирующий системный склероз), дерматомиозит (полимиозит), ревматоидный артрит, синдром Гужеро—Шегрена, диффузный фасциит, рецидивирующий полихондрит, рецидивирующий панникулит, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) и другие неуточненные формы.

Практическим обоснованием для объединения всех этих болезней в группу диффузных заболеваний соединительной ткани является сходство отдельных клинических проявлений, особенно в ранней стадии болезни, необходимость проведения дифференциальной диагностики, общие лабораторные показатели активности воспаления и, наконец, сходные принципы лечения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Эпидемиология диффузных заболеваний соединительной ткани у детей изучена недостаточно. Однако в настоящее время становится все более очевидным, что эти заболевания не относятся к редким. Они встречаются во всех климатогеографических зонах и на всех континентах, поражают представителей обоих полов, всех этнических групп и возрастных категорий.

В общей врачебной практике жалобы, указывающие на диффузное заболевание соединительной ткани, встречаются у 10% больных, которые обращаются к врачу.

Данные об эпидемиологии диффузных заболеваний соединительной ткани у детей, по сводным данным разных исследователей, представлены в таблице 58.

Эпидемиология диффузных заболеваний соединительной ткани

Нозологическая форма	Территория	Распространенность, %
Ювенильный ревматоидный артрит	Европа	0,005—0,01
	США	0,1
	Москва	0,05
Системная красная волчанка		0,05
Дерматомиозит		0,008

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — хроническое системное заболевание соединительной ткани, клинически проявляющееся прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовialных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита.

Наиболее часто ЮРА возникает у детей до 7-летнего возраста. Примерно у 50% детей болезнь начинается до 5-летнего возраста. Девочки болеют ЮРА в 1,5—2 раза чаще, чем мальчики. Заболевание имеет большое социальное значение ввиду частой потери трудоспособности в раннем возрасте. Примерно 50% больных теряют трудоспособность после 3 лет болезни.

Из всех диффузных заболеваний соединительной ткани ЮРА относится к наиболее распространенным. Частота его в различных регионах земного шара в последнее десятилетие в расчете на 1000 детского населения в Рочестере (Миннесота) составила 1,13, в Швеции — 0,56, в Нью-Йорке — 0,23, в Бретани — 0,1, в западном районе Парижа — 0,77, в Хельсинки — 0,076 (Le Gall et al., 1988).

В ряде крупных городов стран, ранее входивших в состав СССР, в 1988 году частота выявления ЮРА составила: в Новосибирске — 0,8 (на 1000 детей), в Вильнюсе — 0,48, в Тбилиси — 0,45, в Риге — 0,31, в Караганде — 0,27, в Перми — 0,11 (Е.А. Андреева и соавторы, 1991).

ЭТИОЛОГИЯ. До настоящего времени, несмотря на многочисленные научные исследования, вопрос об этиологии ЮРА является спорным. Обсуждаются различные причины возникновения этого заболевания. В 50-х годах наиболее распространенной в нашей стране была теория инфекционного происхождения заболевания, что получило отражение в названии болезни в тот период — «инфекционный неспецифический полиартрит». Пытались связать развитие болезни, по аналогии с ревматизмом, со стрептококком, вначале — с гемолитическим стрептококком группы А, но это предположение не подтвердилось. Попытки связать

заболевание со стафилококком также не оправдались, так как он не обнаруживался ни в крови, ни в синовиальной жидкости. Были предположения о роли микоплазмы, так как в экспериментах на животных были обнаружены микоплазмы у птиц с артритом, однако у больных с ЮРА это своего подтверждения не нашло.

В последнее время наибольшее внимание привлекает роль вирусов. В пользу этого предположения называют факты возникновения острых артритов на фоне вирусных инфекций — краснухи, гепатита В, паратифа и др. Однако клиническое течение вирусных артритов отличается от ЮРА, так как отсутствует прогрессирование, нет разрушения кости и пр. В настоящее время особое внимание привлекает вирус Эпштейна—Барра, который локализуется в В-лимфоцитах и обладает способностью нарушать синтез иммуноглобулинов. Однако прямых доказательств участия этого вируса в патогенезе ЮРА пока недостаточно.

В литературе имеются сообщения об обнаружении с помощью электронной микроскопии в клетках синовиальной оболочки вирусоподобных включений, но выделить вирус из синовиальной оболочки или синовиальной жидкости не удалось. Таким образом, нет убедительных данных в пользу прямого участия микроорганизмов в развитии ЮРА.

Уже давно было обращено внимание на роль генетических факторов при ЮРА. В частности, отмечена высокая частота ревматоидного артрита среди родственников, особенно женщин, первой степени родства (у 5,1%). В семьях больных ЮРА частота его в 2 раза выше, чем в контрольных группах.

В настоящее время установлено, что при ЮРА повышена частота наличия HLA-антигенов DR4 и DR1. Антиген DR1 часто выявляется среди жителей Индии, Израиля и Югославии; DW15 — среди населения Японии. Аллели гаплотипов DW10, DW13 и DW14 также связаны с повышенной заболеваемостью ЮРА.

Молекулярной основой предрасположенности к ЮРА является общий эпитоп, который находится в третьей основной аллельной гипервариабельной зоне гаплотипа главного комплекса гистосовместимости DR-6eTa-I между аминокислотными остатками 67—74 (рис. 56). Эти аминокислотные остатки граничат с сайтом распознавания Т-клетки.

Предполагают, что один или несколько экзогенных или аутоантигенных пептидов могут присоединяться к этому гену предрасположенности к ЮРА и вызывать это заболевание. Интересно, что вирусный гликопротеин Эпштейна—Барра (гликопротеин 110) содержит идентичную последовательность аминокислот.

Таким образом, можно допустить, что ЮРА — это полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит изменение реактивности больных, их сверхчувствительности к различным факторам внешней среды, но с единым иммунопатологическим механизмом.

ПАТОГЕНЕЗ. В основе патогенеза ЮРА лежит активация иммунокомпетентных клеток, аутоиммунные реакции и формирование иммунных комплексов. Для подобного утверждения имеются определенные доказательства, которые представлены в таблице 59.

	66	67	70					74	75		
Гаплотипы, связанные с ЮРА	DR1	D	L	L	E	Q	R	R	A	A	A
	DR4DW4	D	L	L	E	Q	R	R	A	A	A
	DR4DW14	D	L	L	E	Q	R	R	A	A	A
	DR4DW15	D	L	L	E	Q	R	R	A	A	A
	DRW10	D	L	L	E	Q	R	R	A	A	A

Гаплотипы, не связан- ные с ЮРА	DR1DW10	D	I	L	E	R	E	R	A	A	A
	DR4DW53	D	L	L	E	D	R	R	A	E	A
	DR7	D	I	L	E	D	A	R	G	Q	A

Примечание. Обозначения аминокислотного кода:

A = Ala, D = Asp, E = Glu, G = Gly, I = Ile,

K = Lys, L = Leu, Q = Gin, R = Arg

""~

Рис. 56. Детерминанты предрасположенности к ЮРА

В соответствии с последними научными данными можно предполагать следующий механизм развития ЮРА (рис. 57).

Этиологический фактор (вирус Эпштейна—Барра, микоплазмы, бактерии и др.) действует в двух направлениях.

Во-первых, этиологический фактор (или его антигены) локализуется на синовиальной оболочке сустава, вызывая местную иммунную реакцию с образованием измененных (агрегированных) IgG, обладающих аутореактивностью (аутоантигенностью). При этом агрегированные IgG распознаются как чужеродные антигены.

В результате этого синовиальная оболочка сустава набухает, становится гиперемированной, в полости сустава значительно увеличивается количество синовиальной жидкости. Следовательно, в результате местной иммуновоспалительной реакции возникает синовит.

Во-вторых, антигенные детерминанты (вирусные частицы, пептидогликан бактериальной стенки и др.) этиологического фактора присоединяются к антигенным детерминантам гипервариабельной зоны гаплотипа DR-6εTa-I HLA-антигенов, вызывая активацию Ia-антиген-позитивных клеток, которые выделяют интерлейкин-1, активирующий Т-лимфоциты-хелперы, и представляют данные антигены для взаимодействия с рецепторами распознавания Т-клеток-хелперов.

В дальнейшем активированные Т-лимфоциты-хелперы секретируют лимфокины и интерлейкины. В частности, происходит интенсивный синтез интерлейкина-2, который связывается рецепторами на поверх-

Основные признаки участия иммунологических механизмов в патогенезе ювенильного ревматоидного артрита

Активация клеток	Аутоантитела	Патология иммунного комплекса
Наличие DR (дендритные и синивиальные выстилающие клетки)	Ревматоидные факторы (IgM, IgA, IgG)	Комплексы IgG-IgG и IgG-IgM в ревматоидном факторе
Наличие адгезивных молекул в эндотелиальных клетках	Антинуклеарный фактор	Комплементная активация с помощью C3, C4, CP50-комплемента
Эмиграция лейкоцитов	Антиколлагеновое антитело	
C04-лимфоциты		
В-лимфоциты		
Плазмоциты		
Моноциты		
Продукция цитокинов (интерлейкин-1, Т-нуклеарный фактор, интерлейкин-6, интерлейкин-2)		
Простагландины		
Лейкотриены		
Металлопротеиназы		
Острофазовые белки		
Свободные радикалы O_2		

ности активированных Т-клеток и стимулирует их пролиферацию. Это приводит к усиленному синтезу других Т-клеточных цитокинов (интерлейкина-6, Т-нуклеарного фактора и др.), которые способствуют пролиферации В-лимфоцитов и их превращению в плазматические клетки, активно синтезирующие антитела.

Воспринимая измененный IgG как чужеродный антиген, плазматические клетки синовиальной оболочки и лимфоциты вырабатывают к его Fc-фрагменту иммуноглобулина антитела классов IgG и IgM. Это так называемые ревматоидные факторы (РФ), т.е. аутоантитела. РФ, таким образом, представляет собой АТ, обычно это IgM или IgG, к фрагменту Fc1 измененного IgG.

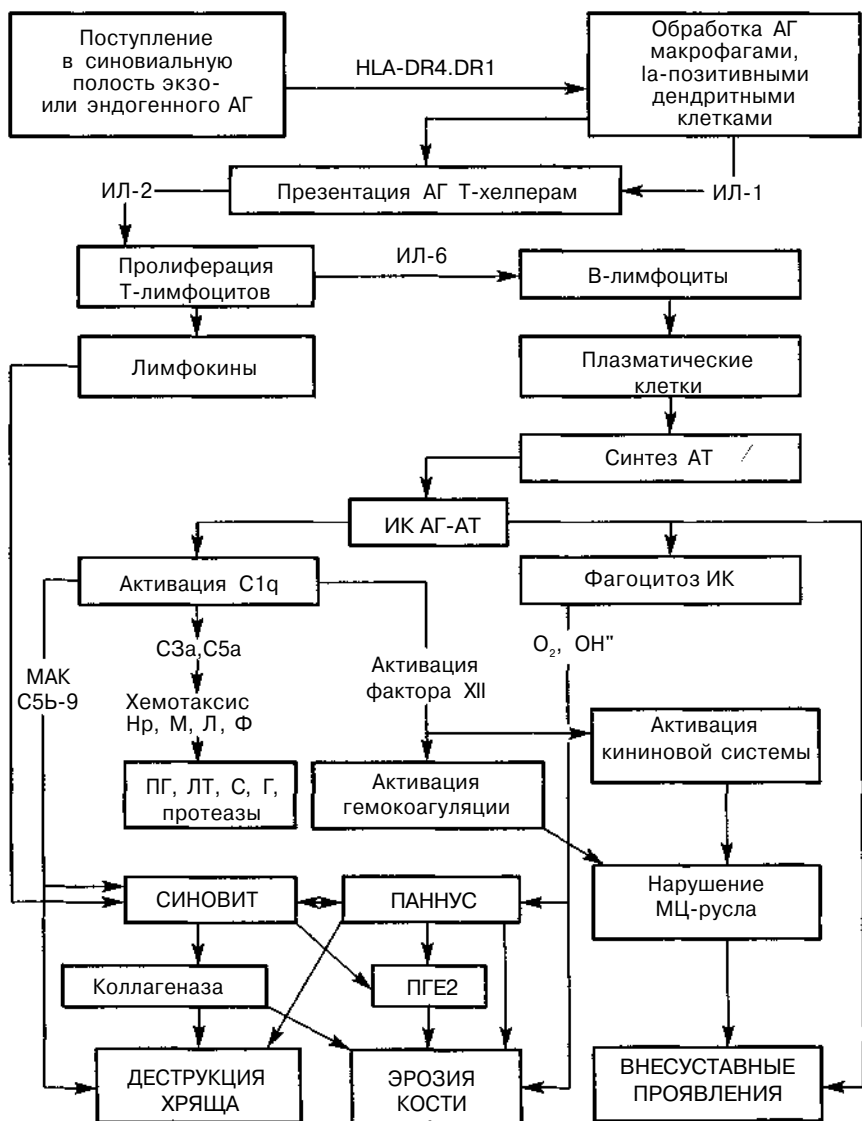


Рис. 57. Схема патогенеза ювенильного ревматоидного артрита;
 ИЛ — интерлейкин, Нр — нейтрофилы, М — моноциты, Л — лимфоциты,
 Ф — фагоциты, ПГ — простагландины, ЛТ — лейкотриены,
 С — серотонин, Г — гистамин

В дальнейшем соединение РФ с IgG формирует иммунные комплексы, которые, связываясь с C1q компонентом системы комплемента, активируют систему комплемента по классическому пути.

При этом образуются компоненты C3a и C5a системы комплемента, которые обеспечивают хемотаксис нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов-хелперов, СО4-позитивных) в патологический очаг. При этом возникает инфильтрация синовиальной оболочки указанными клеточными элементами, наблюдается ее гипертрофия, формируется воспалительная грануляционная ткань, так называемый паннус. Паннус — это грануляционная ткань, которая состоит из пролиферирующих фибробластов, лимфоидных клеток, макрофагов и богата сосудами.

Кроме того, в результате активации системы комплемента образуется мембранно-атакующий комплекс (МАК), состоящий из двух комплексов C5b6789 и имеющий молекулярную массу около 2 млн дальтон. Данный МАК обладает огромным литическим потенциалом, поскольку он дестабилизирует липидный бислой клеток и вызывает дезорганизацию плазматических мембран.

Первичная альтерация приводит к активации фактора Хагемана, который одновременно активирует кининовую систему и свертывание крови. Это ведет к нарушению микроциркуляции, микротромбозам, появляются изменения в мелких сосудах, в полость сустава выделяются различные биологически активные вещества (серотонин, простагландины, кинины и др.).

Кроме того, это способствует активации макрофагов и приводит к выделению монокинов и других моноцитарных посредников. В свою очередь, это вызывает фагоцитоз иммунных комплексов нейтрофилами и образование так называемых рагоцитов.

Наблюдается разрушение фагоцитов, поглотивших ИК, что, в свою очередь, ведет к выделению медиаторов воспаления, таких как простагландины, вазоактивные амины (гистамин, серотонин и др.), протеазы, лейкотриены и кислородные радикалы (гидроксильные радикалы, супероксидный анион и др.).

Клетки синовиальной оболочки продуцируют коллагеназу, которая приводит к деградациии хряща.

Кроме того, простагландины, которые образуются синовиальным паннусом, стимулируют активность остеокластов и усиливают резорбцию кальция из костей, приводя к эрозиям суставной кости.

В результате воздействия перечисленных биологически активных веществ происходит разрушение хрящевой и костной ткани. Паннус наползает на суставную поверхность, проникает в суставной хрящ, вызывая там дистрофические и деструктивные изменения в виде трещин, эрозий, остеопороз. Это — важнейший признак данного заболевания, ибо происходит постепенное исчезновение хряща, замена его грануляционной тканью.

В дальнейшем прогрессирование болезни приводит к фиброзу и склерозу капсулы сустава и образованию фиброзных спаек. Эпифизы костей приобретают изъеденный вид, а при значительных эрозиях полностью разрушаются. Происходит пролиферация ткани суставной капсулы, на-

блюдается сужение суставной щели. Конечной стадией суставных изменений является костный анкилоз.

Мышцы, которые находятся около пораженных суставов, атрофируются. С деформацией костной части сустава, с хроническим воспалением околосуставных тканей капсулы суставов и связок связана типичная для ЮРА деформация суставов.

Типичным клинко-патоморфологическим проявлением ЮРА является наличие ревматоидных подкожных узелков, которые представляют собой лимфатические гранулемы, имеющие зоны фибриноидного некроза, окруженные гистиоцитами и лимфоцитами.

Поскольку одним из основных механизмов ЮРА является формирование иммунных комплексов, то их отложение может происходить во многих органах, и поэтому в патологический процесс могут вовлекаться практически все органы (сердце, легкие, почки, печень и др.) с преимущественным поражением мелких артерий.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Классификация ЮРА была предложена в 1980 году группой московских педиатров (А.В. Долгополова, А.А. Яковлева, Л.А. Исаева). Она основана на совокупности различных параметров, которые учитывают клинические и лабораторные особенности течения ЮРА (*табл. 60*).

Согласно классификации с точки зрения системности поражения выделяют преимущественно суставную, суставно-висцеральную и комбинированную (в сочетании с другими заболеваниями) формы ЮРА. У детей наиболее часто наблюдается суставная форма заболевания, которая встречается в 60—75% случаев. Суставно-висцеральная форма встречается у 20—25% детей. ЮРА в сочетании с другими системными заболеваниями встречается довольно редко.

По содержанию в сыворотке крови и/или синовиальной жидкости РФ больные ЮРА подразделяются на РФ-позитивные и РФ-негативные. В литературе понятия «серопозитивный» и «РФ-позитивный» применяются как равнозначные. Однако преимущество термина «РФ-позитивный» состоит в том, что он одновременно характеризует выявление РФ не только в сыворотке крови, но и в синовиальной жидкости.

Рассмотрим, что представляет собой РФ и какова его роль в развитии РА.

В сыворотке крови больных обнаруживается РФ, определяемый известной реакцией Ваалера—Роузе. Это так называемый классический РФ-фактор класса IgM. Однако около 20% больных с бесспорным РА не имеют РФ в сыворотке и в синовиальной жидкости. Такие больные характеризуются как серонегативные по РФ в отличие от серопозитивных, у которых этот фактор обнаруживается. Это позволило трактовать РФ либо как показатель активности, либо как не имеющий патогенетического значения. В настоящее время эта точка зрения отвергнута. Выяснилось, что при длительном наблюдении, в течение 1—20 лет, у 38% больных с предполагаемым серонегативным РА выявились другие заболевания, такие как остеоартроз, болезнь Бехтерева, псориатический артрит, что и объясняет серонегативность этих больных.

Классификация ювенильного ревматоидного артрита (А.В. Долгополова и соавторы, 1980)

Клинико-анатомическая характеристика заболевания	Клинико-иммунологическая характеристика заболевания	Течение болезни	Степень активности процесса	Рентгенологическая стадия артрита	Функциональная способность больного
1. Ревматоидный артрит, суставная форма (с поражением или без поражения глаз): а) полиартрит б) олигоартрит в) моноартрит	РФ-позитивный (серопозитивный) РФ-негативный (серонегативный)	Быстро прогрессирующее Медленно прогрессирующее Без заметного прогрессирования	Высокая (3-я степень) Средняя (2-я степень) Низкая (1-я степень)	1. Околосуставной остеопороз: признаки выпота в полость сустава, уплотнение периартикулярных тканей; ускорение роста эпифизов пораженного сустава 2. Те же изменения и сужение суставной щели; единичные костные узелки 3. Распространенный остеопороз; выраженная костно-хрящевая деструкция; вывихи, подвывихи, системное нарушение роста костей 4. Изменения, присущие 1–3 стадиям, и анкилозы	1. Сохранена 2. Нарушена по состоянию опорно-двигательного аппарата (способность к самообслуживанию) а) сохранена б) частично утрачена в) полностью утрачена 3. Нарушена по состоянию глаз или внутренних органов
2. Ревматоидный артрит, сугавно-висцеральная форма: а) с ограниченными висцеритами б) синдром Стилла в) аллергосептический вариант					
3. Ревматоидный артрит в сочетании: а) с ревматизмом б) с диффузными заболеваниями соединительной ткани					

Кроме РФ класса IgM, были обнаружены и другие РФ, относящиеся к igG, но, по-видимому, их патогенетическая роль меньше. Учитывая, что часть больных не имеют в крови РФ, обнаруживаемого обычными методами, пытались объяснить некоторые отличия клинического течения РА в зависимости от наличия РФ. Так, считалось, что серонегативный РА, по сравнению с серопозитивным, развивается чаще у лиц молодого возраста, имеет относительно доброкачественное течение, характеризуется невысокой активностью и не вызывает тяжелых поражений суставов. Однако не все принимают эту точку зрения, имеются и противоположные мнения.

Обнаружены также и генетические отличия, свойственные больным РА. Родственники больных серонегативным артритом болеют РА не чаще, чем в контрольных группах. Серопозитивному РА свойственно наличие HLA-антигена DR4, у больных серонегативным РА свой маркер — HLA-

DR1. Учитывая различия по HLA-антигенам, некоторые ученые считают их разными заболеваниями. Таким образом, хотя эти данные противоречивы, тем не менее следует иметь в виду, что существуют различия между серонегативными и серопозитивными РА.

В зависимости от характера течения ЮРА может иметь быстро или медленно прогрессирующее течение, а также протекать без заметного прогрессирования.

Характеризуя активность ЮРА, выделяют три ее степени: I (минимальная), II (средняя) и III (максимальная). Для их определения используется совокупность показателей воспалительного процесса, которые представлены в таблице 61.

Таблица 61

Показатели активности ювенильного ревматоидного артрита

Показатели	Эценка показателя в баллах			
	0	1	2	3
Утренняя скованность	Нет	В течение 30 мин	До 12 ч дня	В течение всего дня
Гипертермия	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная
Экссудативные изменения	Нет	Незначительные	Умеренные	Выраженные
Повышение содержания гамма-2-глобулинов, %	До 10	До 12	До 15	Более 15
СОЭ, мм/ч	До 12	До 20	До 40	Более 40
С-реактивный белок	Нет	+	++	+++ (и выше)

Степень активности процесса определяется числом баллов: I степень — 8 баллов; II — 9—16 баллов; III — 17—24 балла.

Стадии болезни, характеризующие прогрессирование ЮРА, определяются исключительно рентгенологически и во всем мире оцениваются принципиально одинаково (табл. 62).

При оценке стадий заболевания необходимо иметь в виду, что при ЮРА изменения разных суставов находятся в различных рентгенологических стадиях, поэтому в диагнозе конкретного больного отражается стадия, соответствующая максимальным изменениям любого сустава.

При оценке функциональной способности больного используют следующие градации: 1) функциональная способность сохранена; 2) нарушена по состоянию опорно-двигательного аппарата: а) способность к самообслуживанию сохранена; б) способность к самообслуживанию частично утрачена; в) способность к самообслуживанию утрачена полностью; 3) нарушена по состоянию глаз или внутренних органов.

Рентгенологические стадии ювенильного ревматоидного артрита (Steinbroker и соавторы, 1949, с изменениями)

Стадии	Рентгенологические признаки
Ia	Костные элементы суставов без изменений, отек периартикулярных мягких тканей
Ib	Околосуставной остеопороз, иногда отсутствие деструктивных изменений
II	Остеопороз, наличие незначительной деструкции хряща или подхрящевой ткани, сужение щели
III	Остеопороз, деструкция костного хряща (эрозия)
IV	Остеопороз, деструкция костного хряща, наличие подвывихов и анкилозов

КЛИНИКА. Наиболее частая локализация поражения — периферические суставы. Нередко развитию заболевания предшествует грипп, ангина, обострение хронической инфекции. Отмечается связь с метеорологическими факторами.

В продромальном периоде РА уже можно выявить определенную утреннюю скованность в суставах у 1/3 больных. Объясняют это тем, что пик выделения гидрокортизона в организме смещается с 7—8 ч утра на более поздние часы. Что касается начала заболевания, то оно чаще подострое, у трети больных появляется полиартралгия, у другой трети — артрит. Наиболее интенсивные боли появляются во второй половине ночи и утром, это так называемый «воспалительный ритм» болезни, к вечеру боли слабее. Утренняя скованность обычно наблюдается у 95—100% больных, это нередко ощущается больными как симптом «тугих перчаток». Утренняя скованность соответствует активности болезни. Необходимо только учитывать, что симптом утренней скованности имеет диагностическую ценность при его продолжительности более 30 мин. Реже имеет место острое начало, когда появляются резкие боли, припухлость, высокая лихорадка, обездвиженность. Еще реже отмечается медленное начало.

В раннем периоде проявления болезни часто нестойкие, они возникают в виде полиартрита, реже — моно- или олигоартрита (*табл. 63*). По частоте поражения суставы можно расположить в следующем порядке: на первом месте стоят второй, третий пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы, затем следуют коленные и лучезапястные суставы и еще реже — заболевание начинается с артрита локтевых и голеностопных суставов. Следует помнить о том, что в начале болезни некоторые суставы при РА не поражаются, это так называемые суставы исключения. К ним относятся дистальные межфаланговые суставы, они чаще поражаются при остеоартрозе, I пястно-фаланговый сустав, про-

Клинические особенности течения суставной формы ; ювенильного ревматоидного артрита

Характер	Частота, %	Локализация	Внесуставные проявления
Полиартрит (5 и более суставов)	20—30	Суставы конечностей Шейный отдел позво- ночника Грудинно-ключичное сочленение Височно-челюстные суставы	Лихорадка Лимфаденопатия Ревматоидные узелки Атрофия прокси- мальных мышц Снижение массы тела
Олигоартрит (2—4 сустава)	45—50	Коленные Голеностопные Лучезапястные Локтевые Межфаланговые суставы пальцев Тазобедренные	Поражение глаз (иридоциклит, увеит, катаракта, лентовидная дис- трофия роговицы)
Моноартрит	10—30	Коленный Голеностопный	

ксимальный межфаланговый сустав V пальца. Имеется предположение, что поражение этих суставов в ранней фазе исключает РА, т.е. что при поражении этих суставов имеется какое-то другое заболевание.

В ранней форме болезни (экссудативной) преобладают экссудативные явления — припухание периартикулярных тканей, болезненность, ограничение движения. Может быть гиперемия кожи. При поражении крупных суставов гиперемии обычно нет. Продолжительность ранней фазы примерно около года.

В дальнейшем развивается пролиферативно-экссудативная фаза, при которой имеется уже развернутая картина болезни, в этом случае развиваются не только поражения суставов, но и общие прогрессирующие явления, такие как слабость, исхудание, астения, субфебрильная температура тела. В этой фазе уже имеется типичное стойкое поражение суставов. Оно заключается в деформации суставов, в сморщивании их капсулы, появлении контрактур, подвывихов, трофических изменений кожи; ладони нередко приобретают довольно интенсивную розоватую окраску, что получило название ревматоидных ладоней.

Деформация и деформация суставов часто дает ряд характерных клинических симптомов. Ульнарная девитация кисти, в основе которой лежит изменение костного аппарата и слабость мышц, изменяет форму кисти, которая приобретает сходство с плавниками моржа. При внимательном рассмотрении кисти можно видеть разнообразные изменения в зависимости от направления деформации по осям пальцев: пальцы мо-

гут формировать кисть в виде «лебединой шеи», «бутоньерки», «пуговичной петли». Вообще осмотр кисти у больного с подозрением на РА имеет очень большое значение, не случайно говорят, что ревматоидная кисть — это «визитная карточка» заболевания.

Кроме суставов кисти, как уже говорилось, поражаются и другие суставы — локтевой, плечевой; иногда вначале изменяются суставы стопы, обычно это II и IV пальцы; поражение I пальца на стопе и плюсне-фалангового сустава при РА бывает редко. Могут вовлекаться в процесс коленный и голеностопный суставы.

Для суставного синдрома при ювенильном ревматоидном артрите характерным является:

- 1) симметричность поражения суставов;
- 2) утренняя скованность (в течение 1 часа и более);
- 3) припухлость суставов;
- 4) локальная гипертермия над пораженным суставом;
- 5) болезненность при движении и в покое (симптом простыни);
- 6) отсутствие изменения цвета кожи над пораженным суставом;
- 7) деформация (шаровидная, веретенообразная) суставов;
- 8) ульнарная девиация;
- 9) развитие контрактур и анкилозов.

Важным и ранним внесуставным признаком является атрофия мышц, признак настолько ранний, что может развиваться через 1—2 недели. Изменения кожи необходимо всегда учитывать у больных с этим заболеванием. Имеется бледность, которая обусловлена, с одной стороны, анемией, а с другой — нарушением васкуляризации кожи, т.е. изменением тонуса кожи и капиллярного кровообращения. Ранее отмечалось, что трофические изменения капилляров ладоней и дают эту розовую, иногда с цианотичным оттенком ладонь. Весьма характерны изменения ногтей трофического характера. Особое внимание необходимо обращать на наличие так называемого дигитального артериита; это мелкие коричневые очажки около ногтей, являющиеся результатом некроза вследствие ревматоидного васкулита. Наличие дигитального артериита — это признак уже системности РА, признак генерализации васкулита; обычно при этом определяется в крови РФ.

Следующим прогностически важным симптомом является наличие ревматоидных узелков. Это один из диагностических критериев заболевания, он наблюдается примерно в 20—23% случаев. Эти узелки представляют собой изменения под кожей размером от горошины до лесного ореха, часто они локализуются вблизи локтей, на разгибательных поверхностях предплечья, но могут быть и в других областях. Узелки безболезненные, часто подвижные, но иногда спаяны с апоневрозом или костью. Они появляются обычно при серопозитивном РА и, как уже говорилось, являются признаком активности.

В ряде случаев имеется лимфаденопатия и увеличение лимфатических узлов, особенно при генерализации процесса.

Поражение организма при РА не ограничивается суставами, может быть и вовлечение в процесс внутренних органов. Долгое время выделяли особую форму РА — суставно-висцеральную. Сейчас этого понятия в

нашей классификации нет, так как в него не включались такие важные проявления РА, как кожные узелки, полиневропатия, язвы голеней, поражения глаз. Отнести к висцеральным поражениям РА изменения внутренних органов не всегда легко, потому что у людей старшего возраста эти изменения могут быть обусловлены сопутствующими заболеваниями. Для характеристики этих проявлений РА был принят термин «вне-суставные проявления РА», не очень удачное название; появился термин «ревматоидная болезнь», тоже слишком широкий и не очень понятный. Сейчас в классификацию введено название поражения «системные поражения ревматоидного артрита». В основе этих системных проявлений лежат васкулиты. Считается, что они своим происхождением обязаны иммуноглобулинам и РФ.

При РА описывается поражение легких (ревматоидное легкое), сердца (ревматоидное сердце). Это, по сути, такой же ревматоидный процесс, только с локализацией внутри органов. Отнести данное поражение внутренних органов к системным проявлениям РА можно только при исключении другого их происхождения и при наличии признаков активного РА, т.е. при наличии РФ, ЦИК, ревматоидных узелков и т.д.

РА может сопровождаться поражением почек разнообразного характера. Наиболее частым осложнением является амилоидоз почек, но может быть и картина различных форм ГН, нередко бывает пиелонефрит. Все эти поражения могут комбинироваться, давая понятие «ревматоидной почки».

Нередко, особенно при тщательном обследовании, можно найти наличие полинейропатии, она встречается у 1 — 10% больных. Глубокое поражение бывает редко, чаще — это расстройство чувствительности, могут быть болевые ощущения.

Клинико-лабораторные проявления синдрома Стилла у детей характеризуются сочетанием следующих основных признаков:

- 1) острое начало с быстро прогрессирующим течением и частыми рецидивами;
- 2) полиартрит (крупные и мелкие суставы, позвоночник);
- 3) высокая лихорадка;
- 4) нестойкая полиморфная сыпь на лице, туловище, конечностях;
- 5) лимфаденопатия;
- 6) спленомегалия;
- 7) висцериты (кардит, нефрит, полисерозит и др.);
- 8) лабораторные изменения (СОЭ до 40—60 мм/ч, анемия, лейкопения).

Аллергосептический вариант суставно-висцеральной формы ювенильного ревматоидного артрита характеризуется острым началом, гектической и длительной (от 2—3 недель до 2—3 месяцев) лихорадкой с ознобами и проливным потом, артралгией крупных суставов без развития выраженных деформаций, полиморфной сыпью (пятнисто-папулезная, уртикарная). Кроме того, у таких больных часто отмечаются висцериты (миокардит, перикардит, плевропневмонит, васкулит и др.). Лабораторные изменения характеризуются наличием ускоренной СОЭ до 50—60 мм/ч, лейкоцитозом и нейтрофилезом.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ. К специфическим изменениям можно отнести наличие РФ. Но, к сожалению, на ранних стадиях РФ не является диагностическим подспорьем, потому что до 6 месяцев течения заболевания он обнаруживается крайне редко (до 1 года — в 20—25% случаев). В крови отмечается лейкоцитоз или лейкопения, увеличение СОЭ, типичные белковые изменения, характерные для любого воспаления. Они свидетельствуют об активности процесса, нарастании альфа-2-глобулина, позднем увеличении гамма-глобулина.

В диагностике может помочь исследование синовиальной жидкости. Конечно, исследование ее осуществляется в специализированных учреждениях. У больных РА отмечается снижение ее вязкости, увеличение количества лейкоцитов (нейтрофилов), иногда значительное — до $60 \cdot 10^9/\text{л}$. Особенно характерно наличие рагоцитов, это нейтрофилы, ядра которых оттеснены, а внутри находится образование в виде виноградной грозди, представляющее собой фагоцитированные крупные И К. Комплемент в синовиальной жидкости снижен, а его уровень остается нормальным.

Используется также биопсия синовиальной оболочки, но это доступно только специализированным учреждениям.

ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина ЮРА показывает, что имеется большое количество симптомов, которые могут встречаться при других заболеваниях. Поэтому были предприняты разные попытки выделить определенные диагностические критерии для определения ЮРА.

В настоящее время наиболее признанной и общепринятой является диагностическая система Американской ревматологической ассоциации, предложенная в 1988 году:

- 1) утренняя скованность движений в суставах (в течение не менее 1 ч);
- 2) артрит трех и более суставных групп (припухлость или наличие жидкости в суставах). Оценивается состояние суставов 14 локализаций: правые и левые проксимальные межфаланговые суставы кистей, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные, плюснефаланговые;
- 3) артрит суставов кисти (наличие припухлости в одной из трех групп суставов: проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или лучезапястных);
- 4) симметричный артрит в группах суставов, перечисленных выше. При этом в случае двустороннего воспаления не требуется абсолютной симметричности для суставов кистей и стоп;
- 5) ревматоидные узелки, установленные врачом;
- 6) наличие ревматоидного фактора в сыворотке крови;
- 7) рентгенологические изменения суставов, типичные для ревматоидного артрита.

Диагноз ревматоидного артрита устанавливают при наличии не менее 4 из этих 7 признаков. При этом критерии с 1-го по 4-й должны иметь длительность не менее 6 недель.

Указанные критерии были предложены для диагностики ревматоидного артрита у взрослых. К сожалению, при их использовании у детей

необходимо учитывать особенности течения ювенильного ревматоидного артрита:

- 1) более частое начало и течение по типу моно- или олигоартрита, с поражением крупных суставов;
- 2) частое поражение глаз;
- 3) более частое наличие кожных высыпаний (эритематозно-макулезный дерматит);
- 4) чаще наблюдается серонегативность (РФ в сыворотке крови обнаруживается лишь у 3—25% больных);
- 5) более благоприятный прогноз.

В педиатрической практике можно применять критерии ЮРА, которые основаны на критериях Американской ревматологической ассоциации, но были адаптированы для детей (А.В. Долгополова и соавторы, 1977).

Авторы указанной системы диагностики считали, что при наличии 8 признаков устанавливается диагноз «классический» ЮРА, 4 признаков — «определенный» и 3 признаков — «вероятный» ЮРА.

А. Клинические признаки:

- 1) артрит продолжительностью 3 месяца и более;
- 2) артрит второго сустава, возникший через 3 месяца или позднее после поражения первого сустава;
- 3) симметричное поражение мелких суставов;
- 4) выпот в полости сустава;
- 5) контрактура сустава;
- 6) тендосиновит или бурсит;
- 7) мышечная атрофия (чаще — регионарная);
- 8) утренняя скованность;
- 9) ревматоидное поражение глаз;
- 10) ревматоидные узелки.

Б. Рентгенологические признаки:

- 1) остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифизов;
- 2) сужение суставных щелей, костные эрозии, анкилоз суставов;
- 3) нарушение роста костей;
- 4) поражение шейного отдела позвоночника.

В. Лабораторные признаки:

- 1) положительный ревматоидный фактор;
- 2) положительные данные биопсии синовиальной оболочки.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ювенильного ревматоидного артрита следует проводить со многими заболеваниями, протекающими с суставным синдромом. В частности, ювенильный ревматоидный артрит следует дифференцировать с ревматизмом, диффузными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, системная

склеродермия, дерматомиозит), реактивными **артритами, обусловленными** различными инфекциями (табл. 64).

Таблица 64

Критерии дифференциальной диагностики артритов у детей

Признаки	Ревматический артрит	Реактивный артрит	ЮРА
Связь с очагами инфекции	Характерна	Часто встречается	Редко
Течение болезни	Редкое рецидивирование артрита	Рецидивирование без прогрессирования	Частое рецидивирование с прогрессированием
Стойкий суставной синдром	Не характерен	Не характерен	Характерен
Изменения костей (Re)	Отсутствуют	Не характерны	Типичные
Поражение сердца	Характерно	Не характерно	Только при тяжелых формах
Показатели активности заболевания	Выраженные в острой фазе, нестойкие	Выражены не резко и непродолжительно	Выраженные и стойкие
Эффект от лечения	Хороший	Удовлетворительный	Непостоянный

ЛЕЧЕНИЕ. Основной целью лечебных воздействий при ЮРА является подавление активности и прогрессирования процесса, восстановления, по возможности, функций суставов и профилактика обострения.

Главным принципом терапии является прежде всего применение комплекса лечебных средств, воздействующих на разные стороны патогенеза. Второй принцип — длительность и этапность лечения. И, наконец, третий принцип — дифференцированное лечение в зависимости от формы болезни, ее течения и активности.

Основные направления лечения ЮРА складываются из применения медикаментозных препаратов, физиотерапии, ЛФК и санаторно-курортного лечения.

Медикаментозное лечение больных ЮРА включает в себя применение противовоспалительных препаратов быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты) и базисных препаратов (медленного действия), воздействующих на основные иммунные звенья патологического процесса (препараты золота, Д-пеницилламин, цитостатические иммунодепрессанты, хинолиновые производные и др.).

Для лечения преимущественно суставной формы ЮРА применяют в основном нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые ингибируют активность простагландинсинтетазы и тем самым бло-

кируют синтез простагландинов, очень важного фактора воспаления при ЮРА.

Среди препаратов этой группы сохраняет значение ацетилсалициловая кислота, которую назначают по 0,2 г на год жизни или по 50—75 мг на 1 кг массы тела 4 раза в сутки, обязательно после еды. Она может применяться при ЮРА, но, учитывая, что в данной ситуации необходимо использовать препарат длительно, его применение нежелательно, поскольку он обладает определенными побочными эффектами. Главный из них — воздействие на пищеварительный канал (вплоть до язвообразования). Известны также такие эффекты, как появление шума в ушах, неприятные ощущения в голове, потливость. Поэтому практически при лечении ЮРА в настоящее время препарат используется редко.

Более широкое применение в настоящее время получили производные индола. Они используются в виде препарата индометацина (метиндол, индоцид). Препарат (драже по 25 мг) применяется обычно в начальной дозе 1—3 мг на 1 кг в сутки 3—4 раза после еды. По своей активности индометацин является одним из самых активных НПВП, однако он тоже обладает определенным побочным действием на пищеварительный тракт, у некоторых больных он вызывает головные боли, может повышать артериальное давление, поскольку довольно активно подавляет синтез ПГ, являющихся депрессорными веществами. В настоящее время имеется препарат продленного действия — метиндол-ретард в таблетках по 75 мг.

Наиболее эффективны при длительном применении производные уксусной кислоты. Это вольтарен и наш отечественный аналог — ортофен. Вольтарен назначают детям из расчета 2—3 мг на 1 кг в сутки. Преимущество вольтарена заключается в его лучшей переносимости, по активности он не превосходит индометацин. Другим достоинством вольтарена является наличие его в форме для парентерального введения. В настоящее время имеется препарат длительного действия — вольтарен-ретард по 100 мг в драже.

Следующая группа — это производные пропионовой кислоты, куда входит бруфен (ибупрофен), напроксен (напросин) и флугалин (флорбипрофен). Все они обладают меньшей противовоспалительной активностью, чем индометацин, но имеют минимальную токсичность. Бруфен применяют по 10—15 мг на 1 кг массы тела в сутки в 3—4 приема.

Лечение ЮРА начинается с НПВП, потому что они производят быстрый противовоспалительный эффект. На процессы, лежащие в основе заболевания, на основные иммунологические изменения, которые происходят при ЮРА, они практически не влияют, поэтому, помимо противовоспалительных препаратов, особенно если имеется тяжелая картина болезни, необходимо использовать так называемую базисную терапию.

Применяя базисные препараты, прежде всего нужно учитывать медленное развитие лечебного эффекта. Важной особенностью их является возможность выраженного подавления клинических и лабораторных, в том числе иммунных, проявлений болезни. Третьей особенностью этих препаратов является замедление темпов деструкции суставов. Последнее важное свойство базисных препаратов — сохранение признаков улучше-

ния и даже ремиссии в течение нескольких месяцев после отмены препарата. Это свойство объясняется кумулятивными свойствами этих лекарств. С одной стороны, конечно, очень хорошо, что и после отмены лекарство действует, но, с другой стороны, кумулятивность базисных лекарственных препаратов может давать нежелательный и серьезный побочный эффект.

Большим преимущественно суставной формой ЮРА, при минимальной активности и медленно прогрессирующем течении, можно назначать хинолиновые производные (делагил, плаквенил). Делагил (хлорохин) назначают в суточной дозе 5 мг на 1 кг, плаквенил — до 8 мг на 1 кг, чаще всего — однократно на ночь после еды. Клинический эффект наступает, как правило, на 4-й неделе с начала применения, а максимальное действие — через 4–6 месяцев, поэтому препараты применяются длительно. Назначение хинолиновых препаратов требует систематического контроля окулиста, поскольку может развиваться ретинопатия.

Из базисных лекарственных препаратов на первом месте по клиническому эффекту стоят препараты золота (кризанол, санокрезин, миокризин и др.). Кризанол представляет собой масляную взвесь кальциевой соли золота и содержит 17 мг металлического золота в 1 мл 10%-го раствора. Начинается лечение с первой инъекции в 10 мг 1 раз в неделю. При хорошей переносимости доза увеличивается, следующая, уже полная, доза — 17 мг, потом 34, 50 мг, и так при поддерживающей дозе 50 мг 1 раз в 2 недели или 1 раз в месяц, это лечение продолжается длительно, до года. Эффект наступает далеко не сразу, раньше 2–3 недель ожидать клинического улучшения нельзя, поэтому начинать самостоятельное лечение базисными препаратами нецелесообразно. Начинают его вместе с НПВП.

Препараты золота у 30–40% больных ЮРА дают выраженные токсико-аллергические реакции. В процессе лечения могут наступать нарушения функции почек, печени, поэтому за больными, получающими эти препараты, необходим тщательный врачебный контроль. Учитывая серьезные побочные эффекты препаратов золота, их применение в педиатрической практике весьма ограничено.

Следующим по эффективности из базисных препаратов можно поставить D-пеницилламин (купренил, дистамин, троловол). Этот препарат воздействует на иммунокомпетентные клетки, снижает уровень РФ, уменьшает степень фиброзных изменений в тканях. Лечение начинают с небольших доз — 150–300 мг в сутки, постепенно увеличивая дозу. Эффект от лечения наступает через 2–3 недели, продолжительность курса — несколько месяцев.

Примерно такой же активностью обладают иммунодепрессанты, в частности, цитостатики. Обычно цитостатики используются в тех случаях, когда отсутствует эффект от перечисленных выше средств. Наиболее распространенным препаратом в лечении ЮРА в качестве базисного является хлорбуин (лейкеран), он менее токсичен, чем циклофосфамид, хотя тоже может давать неприятные осложнения. В частности, особенно остерегаются осложнений со стороны крови (цитопения). Необходимо помнить, что при длительном лечении этими препаратами может проявиться, правда, не всегда доказуемый эффект — канцерогенность.

Особое место в терапии ЮРА занимают кортикостероиды, которые обладают выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. К сожалению, кортикостероиды лишь временно подавляют активность процесса, вырабатывая гормональную зависимость. Кортикостероидная терапия показана лишь при наличии генерализованного суставного процесса и суставно-висцеральной форме ЮРА. При расчете на преднизолон доза кортикостероидов составляет 1 мг на 1 кг в сутки. Максимальная доза назначается на 4—6 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу, которая составляет 1/3—1/4 максимальной дозы. При необходимости длительного применения кортикостероидов приходится считаться с их выраженным побочным действием.

В особо тяжелых случаях (наличие висцеритов, максимальная активность процесса, резистентность к проводимой терапии) показана так называемая пульс-терапия с использованием сверхвысоких доз кортикостероидов. Для такой терапии используют метилпреднизолон (метипред), который в течение трех дней вводят внутривенно медленно (на 20—50 мл изотонического раствора натрия хлорида) в дозе 25—30 мг на 1 кг (но не более 1 г). Некоторые авторы рекомендуют в третьей инъекции вводить циклофосфамид в дозе 0,4 г на 1 кв. м поверхности тела.

Важная роль в лечении ЮРА отводится методам местного воздействия на суставы. С этой целью чаще всего применяют аппликации диметилсульфоксида (ДМСО). Препарат назначают в виде аппликации 50%-го водного раствора (на дистиллированной или кипяченой воде) на пораженный сустав в течение 30—60 мин, ежедневно по 1—2 процедуры. Курс лечения — 10—20 аппликаций. ДМСО обладает противовоспалительными, противоотечными, антисептическими, спазмолитическими и антикоагулянтными свойствами. Под влиянием ДМСО снижается уровень простагландинов Е и F₂, подавляется хемотаксис нейтрофилов, повышается фагоцитоз, улучшается микроциркуляция.

Учитывая, что ДМСО является хорошим проводником лекарственных веществ, в раствор добавляют анальгин (из расчета 25 мг на 1 мл 50%-го раствора), новокаин и гепарин. Можно также добавлять индометациновую мазь.

Кроме того, в качестве местного лечения используют внутрисуставное введение кортикостероидов. Наиболее широко применяют гидрокортизона ацетат, кеналог или метипред. Гидрокортизон обычно вводят в крупные суставы по 60—125 мг, в средние — по 50—75 мг, в мелкие — по 12—25 мг. Данный способ лечения приводит к быстрому и выраженному уменьшению симптомов синовита.

В последнее время в качестве терапевтического метода используется химическая синовэктомия — введение в полость сустава веществ, оказывающих коагулирующее действие на синовиальную оболочку. У детей применяется преимущественно варикоцид, который вызывает поверхностный некроз синовиальной оболочки.

Разнообразное лекарственное лечение проводится на фоне обязательных физиотерапевтических процедур; при уменьшении болевого синдрома необходима ЛФК, при снижении активности — санаторно-курортное лечение (Евпатория и др.).

Системная красная волчанка (СКВ) — это хроническое полисиндромное заболевание, преимущественно у лиц женского пола, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции АТ к собственным клеткам и их компонентам с развитием аутоиммунного и иммунокомплексного воспаления.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Точных данных о распространенности СКВ в нашей стране нет. Есть данные американских ученых, согласно которым первичная заболеваемость в Нью-Йорке составляла в 1951—1959 годах 2,8 на 100 000 населения. В 1960—1967 годах она выросла — 5,7 на 100 000 населения. Если говорить о распространенности за эти годы, то она, по тем же данным, увеличилась с 18 до 48 на 100 000 населения. Такое заметное возрастание, возможно, связано также с эффективностью лечения, продолжительность жизни этих больных благодаря современным методам лечения увеличилась. Ежегодно выявляют 50—70 заболевших СКВ на 1 000 000 населения, а распространенность составляет примерно 500 больных на 1 000 000 населения. Более 80% составляют больные в возрасте до 40 лет. Увеличение заболеваемости среди детей начинается с 9-летнего возраста, пик ее приходится на 12—14 лет. СКВ поражает преимущественно девочек; мальчики составляют лишь 5—10% общего числа больных.

ЭТИОЛОГИЯ. До настоящего времени конкретный этиологический фактор СКВ не установлен. Наиболее признанным на сегодняшний день является предположение о роли вирусной инфекции в возникновении **СКВ**, которая базируется на весьма весомых, хотя и косвенных данных. В крови больных обнаружено повышение титров АТ к ряду РНК-содержащих вирусов (кори, краснухи, парагриппа и др.), а также к ДНК-содержащим герпетическим вирусам, таким как вирус Эпштейна—Барра, который является, вероятно, возбудителем моноклеоза, вирус простого герпеса. Однако нельзя исключить, что это — неспецифические явления и связаны они с гиперреактивностью В-лейкоцитов.

О вирусной этиологии СКВ свидетельствуют и некоторые данные о роли хронической инфекции медленными, так называемыми ретровирусами, т.е. вирусами, которые живут латентно, никак не проявляясь, а в определенные периоды под влиянием какого-то внешнего воздействия становятся причиной заболевания. Например, обнаружение у больных СКВ, а также у окружающих их близких родственников маркера хронической вирусной инфекции, лимфотоксического АТ, АТ к вирусной двухспиральной РНК. АТ обнаружены у окружающих и даже у медицинского персонала, который работает с такими больными.

Определенную роль играют некоторые лекарственные препараты: антибиотики, сульфаниламиды, противосудорожные и гипотензивные средства (типа гидралазина), а также вакцины, гамма-глобулин. Указанные агенты служат фактором пускового механизма у детей с индивидуальной повышенной чувствительностью к различным экзогенным воздействиям.

Пусковым фактором, но не истинной причиной заболевания, могут быть такие воздействия окружающей среды, как длительная инсоляция, переохлаждение, психическая или физическая травма и т.д.

Все перечисленные моменты приобретают особое значение в период пубертатного развития ребенка, когда наблюдаются выраженные гормональные сдвиги и высокая физиологическая активность эстрогенов.

Ранее была отмечена семейная предрасположенность к СКВ. Она намного выше заболеваемости в популяции, конкордантность в заболеваемости СКВ обнаружена у 50% гомозиготных близнецов, а наличие антиядерных АТ — у 2/3 близнецов.

В настоящее время показана связь СКВ с носительством определенных антигенов HLA. Так, при СКВ чаще, чем в контроле, встречаются антигены HLA B8, DR2 и DR3. Следует обратить внимание на повышение выявляемоеTM у больных СКВ антигенов HLA групп DR2 и DR3, которые связаны с регуляторной функцией иммунного ответа. По имеющимся данным, антиген DR3 обеспечивает широкую гиперреактивность к различным стимулам, а антиген DR2 — к эндогенным, в частности ядерным, стимулам и экзогенным, например вирусным. Кроме того, антигены HLA-DR2 ассоциируются с дефицитом компонентов системы комплемента C2 и C4.

ПАТОГЕНЕЗ. Многочисленными исследованиями установлено, что СКВ — это в основном иммунокомплексное заболевание, для которого характерна неконтролируемая продукция антиядерных и антинуклеарных АТ, образующих ИК, откладывающихся в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов различных органов (кожа, почки, хориоидальное сплетение, серозная оболочка).

АТ у больных **СКВ** имеют направленность к целым ядрам (**антинуклеарные АТ**) и к ингредиентам ядра, например, к нативной двух- и односпиральной ДНК, к **РНК**, нуклеопротейну и другим ядерным субстанциям (к Sm-антигену и др.). Частота поражения ядер клеток и наличие соответствующих АТ позволило некоторым исследователям назвать СКВ антиядерной болезнью.

Следует подчеркнуть, что при СКВ обнаружено значительное количество различных противотканевых АТ, а также ИК, обладающих противорганными детерминантами к различным органам. В частности, выявлены противосердечные, противокардиолипидные, противопочечные и другие АТ, а также АТ, направленные против отдельных элементов крови, т.е. антилейкоцитарные, антитромбоцитарные и антиэритроцитарные. Обнаружены также АТ к клеточным элементам (лизосомам, митохондриям и др.). Ни при одной болезни не выявляется у больных такое количество самых различных АТ и соответствующих ИК.

Место фиксации депозитов ИК определяется такими физико-химическими параметрами антигенов или АТ, как размер, заряд, молекулярная конфигурация, класс иммуноглобулинов, комплементфиксирующие свойства, avidность, аффинность и др.

АТ к ядрам и отдельным компонентам способны формировать ЦИК, которые откладываются в тканях и вызывают их повреждение, связан-

ное с активацией системы комплемента и других медиаторов воспаления. При СКВ такие ИК откладываются в клубочках почки, сосудах, базальной мембране кожи и в некоторых других тканях. Отложение и связывание ИК в тканях сопровождается поглощением комплемента, что приводит к гипокомплементемии.

В развитии СКВ наблюдается влияние половых гормонов. Среди больных СКВ достоверно определяется преобладание лиц женского пола, примерно из 10 больных 8—9 — женщины. О влиянии женских половых гормонов на развитие болезни свидетельствует и тот факт, что у мужчин, больных СКВ, обнаружено снижение содержания тестостерона и относительное повышение эстрадиола. Это подтверждает обострение заболевания во время беременности, родов и при абортах. В связи с этим уместно вспомнить гипотезу американского гематолога Дамешека о значении поражения эндометрия во время менструации. В указанный период возникает повреждение компонентов плазмы крови и малых сосудов, которые могут у ряда женщин приобрести антигенный характер, т.е. возникает антигенная стимуляция во время менструального цикла у женщин, предрасположенных к этому.

Схематически патогенез СКВ можно представить как взаимодействие генетических, гормональных и иммунорегуляторных факторов окружающей среды на продукцию антител В-лимфоцитами (рис. 58).

Таким образом, СКВ представляет собой классическую иммунокомплексную болезнь. При гистоморфологических и иммунохимических методах исследования выявляются признаки, свойственные аутоиммунному поражению тканей. Это позволяет рассматривать СКВ как органонеспецифическое аутоиммунное заболевание.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ. Наличие большого количества различных АТ и И К не может не влиять на разнообразие поражений тканей организма. Мы отметим лишь, что для СКВ характерны 4 основных вида гистологических изменений, которые в различных сочетаниях наблюдаются в большинстве пораженных органов:

1) фибриноидные изменения, свойственные дезорганизации соединительной ткани, о которых говорилось ранее; особенностью СКВ является примесь к фибриноиду хроматинового ядерного материала;

2) склероз, особенно характерно формирование фиброзных тканей вокруг селезеночных артерий в виде концентрических слоев (феномен луковой шелухи);

3) гематоксилиновые тельца — очаги внеклеточно расположенного базофильного вещества, являющегося продуктом деградации ядерного вещества; эти тельца по имени автора, описавшего их, называются тельцами Гросса. Считается, что они идентичны включениям в так называемых LE-клетках;

4) сосудистые изменения — в интима развиваются фибриноидные изменения, утолщение эндотелиальной выстилки, что приводит к уменьшению просвета сосудов.

КЛАССИФИКАЦИЯ. общепринятой классификации СКВ у детей нет. В клинике пользуются рабочей классификацией, предложенной В.А. На-

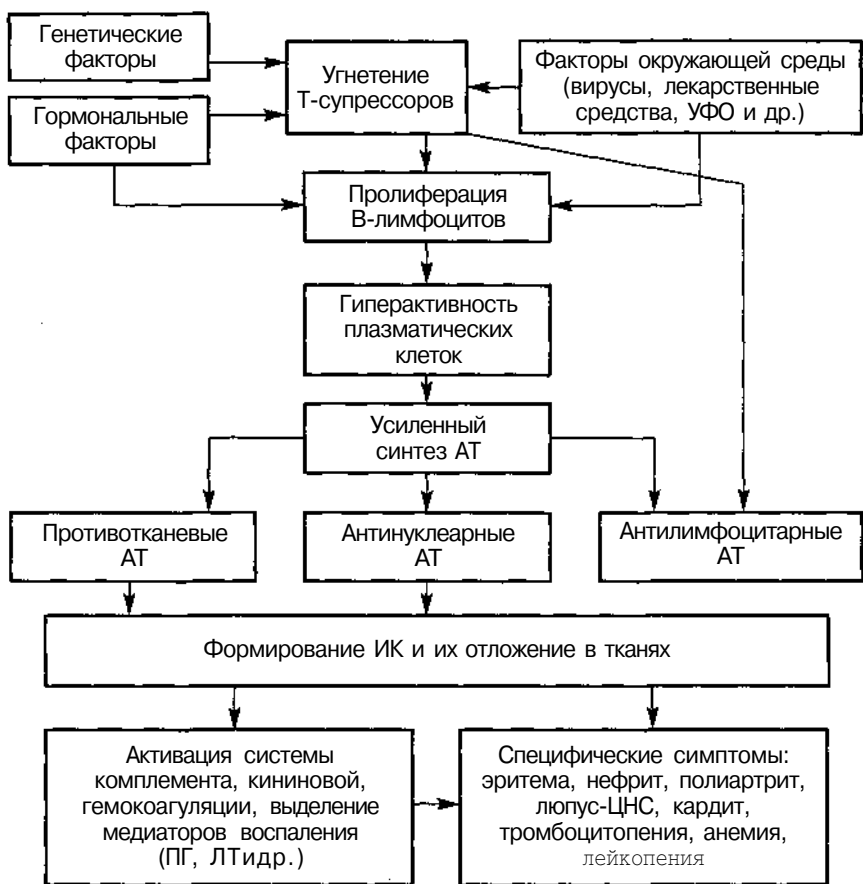


Рис. 58. Схема патогенеза системной красной волчанки

соновой (1989). Она основана на определении варианта течения болезни в зависимости от характера ее начала (острое, подострое или хроническое) и степени активности болезни в соответствии с выраженностью клинических симптомов и уровня лабораторных показателей (табл. 65).

Острое течение — болезнь начинается остро, в ближайшие 3—6 месяцев наблюдается выраженная полисиндромность: люпус-нефрит или поражение ЦНС. В настоящее время встречается у большинства детей.

Подострое течение — болезнь начинается постепенно с общих симптомов, артралгии, разнообразного, обычно неспецифического поражения кожи. Встречается волнообразность течения. В течение 2—3 лет развивается характерная полисиндромность.

Хроническое течение — заболевание длительное время проявляется рецидивами тех или иных синдромов — полиартрита, реже — полисерозита, синдромов дискоидной волчанки и Рейно, возможен эпилептиформный синдром. На 5—10-м году присоединяются другие органые

Рабочая классификация клинических вариантов течения СКВ
(В-А-Насонова, 1989)

Характер течения болезни	Фаза и степень активности процесса	Клинико-морфологическая характеристика поражений						
		кожи	суставов	серозных оболочек	сердца	легких	почек	нервной системы
Острый	Фаза: активная	Симптом «бабочки»	Артралгии	Полисерозит (плеврит, перикардит), выпотной, сухой, адгезивный перигепатит, периспленит	Миокардит Эндокардит	Острый, хронический пневмонит	Люпус-нефрит нефротического или смешанного типа	Менинго-энцефалополирадикулоневрит, полиневрит
Подострый	Степень активности: высокая (III)	Капилляриты						
Хронический:		Экссудативная эритема, пурпура			Недостаточность митрального клапана	Пневмо-склероз	Мочевой синдром	
рецидивирующий полиартрит, синдром дискоидной волчанки, синдром Рейно, синдром Верльгофа, синдром Шегрена	умеренная (II) минимальная (I) Фаза: неактивная (ремиссия)	Дискоидная волчанка и др-	Острый, подострый и хронический полиартрит					

поражения (нефрит, пневмонит); на 10—15-м году могут развиваться явления деформирующего полиартрита.

В настоящее время делаются попытки связать особенности течения СКВ с наличием определенных HLA-антигенов, во всяком случае, пытаются установить наличие при том или ином варианте течения СКВ особенностей HLA-системы.

Для оценки болезни, ее прогноза и лечения выделяют три степени активности (табл. 66).

Таблица 66

Клиническая и лабораторная характеристика активности патологического процесса при СКВ

Показатели	Степень активности		
	I	II	III
Температура тела	Нормальная	Ниже 38° С	38° С и выше
Похудение	Незначительное	Умеренное	Выраженное
Нарушение трофики	Умеренное	Умеренное	Выраженное
Поражение кожи	Дискоидные очаги	Неспецифическая эритема	«Бабочка» и эритема волчаночного типа, капиллярит
Полиартрит	Деформирующий, артралгии	Подострый	Острый, подострый
Перикардит	Адгезивный	Сухой	Выпотной
Миокардит	Кардиосклероз	Умеренный	Выраженный
Плеврит	Адгезивный	Сухой	Выпетней
Диффузный гломеруло-нефрит	Мочевой синдром	Смешанного типа	Нефретичвекий синдром
Поражение нервной системы	Полиневрит	Энцефалоневрит	Энцефалорадикулоноврит
Гемоглобин, г/л	120 и более	100-110	Менее 100
СОЭ, мм/ч	16-20	30-40	45 и более
Фибриноген, г/л	4	5	6 и более
Гамма-глобулины, %	20-23	24—25	30-35
LE-клетки, на 1000 лейкоцитов	Единичные или отсутствуют	1-2	5
АНФ, титры	32	64	128 и выше
Тип свечения	Гомогенный	Гомогенный и краевой	Краевой
Антитела к нДНК, процент связывания ЦИК; 3,5%-я ПЭГ-препитация	Незначительный	Умеренный	Выраженный

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Начало заболевания может быть острым, и называется оно острой красной волчанкой. Такое начало наблюдается примерно у 1/3 больных. Однако чаще заболевание начинается постепенно. Иногда до заметного развития болезни отмечается общее недомогание, слабость, утомляемость, похудание, синдром Рейно, артралгии, кожные высыпания. На фоне таких слабовыраженных симптомов может наступить обострение заболевания. Нередко этому обострению или началу заболевания способствуют такие внешние факторы, как инсоляция, охлаждение, другие причины или острые заболевания. Из общих клинических симптомов начала заболевания первое место по частоте занимает поражение суставов. Оно является одним из главных проявлений СКВ. Поражение суставов отмечается в виде артрита, обычно полиартрита, и артралгий, встречающихся практически у всех больных (у 90-100%).

Суставной синдром проявляется как артралгией, т.е. болью в суставах, так и клинически выраженным полиартритом. Поражаются преимущественно мелкие суставы костей, голеностопные. Поражение может быть асимметричным, часто имеет мигрирующий характер. Утренняя скованность в суставах обычно отсутствует, однако при длительном хроническом течении заболевания она может развиваться. В этих случаях (продолжительность заболевания может быть свыше 10 лет) появляются деформации, что, конечно, затрудняет дифференциальную диагностику СКВ и РА.

Для поражения суставов характерны и контрактуры, но они главным образом сопровождаются болью и связаны с поражением периаптротических тканей. Нередко таких больных ночью беспокоит сильная боль в костях — остеалгия. Признаки поражения суставов при артритах обычные: припухлость, главным образом за счет периаптротических тканей, так как выпот в суставах очень умеренный, может быть гиперемия. При синовите отмечается небольшое количество белка и лейкоцитов в синовиальной жидкости, что отличает СКВ от выраженных воспалительных изменений при РА. В синовиальной жидкости при СКВ можно обнаружить, хотя и редко, клетки красной волчанки и антинуклеарный фактор, который приводит к образованию этих клеток.

Следующим симптомом является поражение кожи. Всем больным в той или иной степени свойственны различные, в том числе и неспецифические, поражения кожи. Однако известно течение СКВ без поражения кожи — *lupus sine lupo* (волчанка без волчанки). СКВ без высыпаний наблюдается у 28% больных. В этих случаях, конечно, необходимо достоверное подтверждение диагноза.

Наиболее типичным симптомом СКВ является так называемая «бабочка», т.е. высыпание в форме бабочки, локализующееся на переносице, крыльях носа и в области носогубной складки. Различают три типа «бабочки»: 1) сосудистая, или васкулярная, обусловленная эритемой, не оставляющей при лечении никаких следов; 2) стойкая эритематозная отечная форма «бабочки», когда, кроме эритемы, появляется отек различного размера в этой же области; 3) сливающиеся дискоидные очаги гиперемии, инфильтрации, гиперкератоза и рубцовой атрофии; эти изменения не исчезают.

Эритематозные высыпания могут быть не только на лице, а по всему телу, в связи с чем и предложено название «эритематозный сепсис». Нередко у детей обнаруживается так называемый люпус-хейлит — поражение красной каймы губ (отечность и гиперемия). Наблюдаются высыпания и на слизистых оболочках — энантема. Следует помнить о том, что при СКВ высыпания могут быть неспецифическими, связанными с непереносимостью лекарственных средств, что, возможно, послужило основанием для сообщений о 100%-м наличии кожных высыпаний. При СКВ, особенно при ее длительном течении, наблюдаются различные трофические изменения, в частности, выпадение волос или даже алопеция.

Следующим по частоте признаком СКВ является разнообразная лихорадка: высокая гектическая, напоминающая таковую при сепсисе, субфебрильная температура тела. Необходимо признать, что афебрильной формы СКВ, т.е. протекающей без повышения температуры тела, нет: лихорадка того или иного типа при СКВ в какой-то период всегда имеет место.

Важнейшим клиническим признаком СКВ является полисерозит, который и входит в малую триаду проявлений СКВ, — дерматит, артрит, полисерозит. Это плеврит, развивающийся примерно у 30% больных, причем с небольшим экссудатом, часто только сухой; перикардит наблюдается приблизительно у 30% больных, чаще сухой. Иногда плеврит, который по частоте занимает первое место, бывает очень слабовыраженным, незаметным и не обнаруживается. Поражение серозных оболочек часто оставляет следы в виде различных спаек и перивисцеритов.

Поскольку имеет место системное поражение аутоиммунного характера, в развитии которого активное участие принимает иммунная система, то, естественно, отмечается увеличение лимфатических узлов. Полилимфаденопатия встречается в 30—70% случаев. Обычно увеличение лимфатических узлов незначительно, они небольшие, мягкие, без воспалительных изменений. Особенно часто наблюдается увеличение лимфатических узлов при обострении болезни, генерализации процесса.

При СКВ в процесс вовлекается миокард и эндокард. Поражение миокарда может быть различным, чаще всего — очаговый миокардит, известны и диффузные поражения миокарда, сопровождающиеся быстрым нарастанием сердечной недостаточности (СН) и другими симптомами. Кроме миокардита, нередко развивается и дистрофия миокарда сложного происхождения, поскольку наблюдается не только истощение, но часто и анемия. В 1924 году Либман и Сакс описали особый эндокардит, который по течению, морфологическим особенностям отличается от других эндокардитов ревматического и инфекционного происхождения. При этом эндокардите отсутствует клеточная реакция, обычно при жизни его диагностировать очень трудно, поскольку специфических его симптомов не существует.

Особенность указанного эндокардита — локализация чаще всего на митральном клапане, но могут быть поражены и другие клапаны, в частности аортальный, иногда процесс распространяется на пристеночные слои под митральным клапаном. При эндокардите Либмана—Сакса раз-

вивается особое образование — бородавки, но тромбоэмболии, как правило, не бывает. При этом недостаточность митрального клапана клинически очень трудно определить при сопутствующем миокардите и анемии. В данном случае в диагностике может помочь такой современный метод исследования, как эхокардиография (ЭхоКГ). С ее внедрением процесс стали чаще диагностировать прижизненно, в то время как раньше это были в основном находки при патолого-анатомическом исследовании.

При СКВ может возникнуть своеобразный люпус-пневмонит, само название «пневмонит» отличает его от других заболеваний легких. Поражение легких у больных СКВ возникают достаточно поздно, на 2—4-м году болезни. Морфологически это фиброзирующий, преимущественно интерстициальный легочно-плевральный синдром. Клинически он проявляется одышкой, болью, сухим кашлем с последующим развитием дыхательной недостаточности. Рентгенологически обычно определяется усиление легочного рисунка, сетчатый характер фиброза с дальнейшим прогрессированием. В некоторых случаях фиброз при СКВ может быть значительно выраженным, напоминая синдром Хаммена—Рича.

До настоящего времени не выяснен вопрос о том, самостоятельный это синдром или он может быть при разных болезнях. Во всяком случае, изменения при заболевании очень напоминают поражения легких, которые встречаются при СКВ и при других диффузных заболеваниях соединительной ткани. Процесс выражается в быстром прогрессировании фиброза, утолщении альвеолярных перегородок и развитии дыхательной недостаточности на фоне легочного сердца. Возможны и вторичные процессы в легких обычного типа — пневмония, инфаркт легких, могут быть туберкулезные процессы ранее, что послужило поводом связать развившуюся волчанку с туберкулезом.

Одним из наиболее тяжелых поражений при СКВ является заболевание почек — люпус-нефрит. По сути, развитие и прогрессирование люпус-нефрита определяет в значительной степени тяжесть СКВ. Иногда поражение почек в виде классического иммунокомплексного нефрита выступает на первый план, другие малые симптомы СКВ остаются незамеченными, системное заболевание не распространяется, и в этих случаях оно рассматривается как обычный иммунокомплексный гломеруло-нефрит (ГН). В зависимости от тяжести клинической картины в отношении прогноза можно выделить три варианта волчаночного нефрита: 1) быстро прогрессирующий (подострый) с артериальной гипертензией (АГ) и нефротическим синдромом (НС); 2) активный волчаночный нефрит, проявляющийся протеинурией (у половины больных НС), эритроцитурией, часто с АГ; 3) субклиническая протеинурия (белок 0,3 г/л), небольшая лейкоцитурия и эритроцитурия (единичные элементы в поле зрения) при нормальном АД и отсутствии снижения функции почек. Морфологически при субклинической протеинурии наблюдаются минимальные изменения. Субклиническая протеинурия обычно наступает при длительном хроническом течении СКВ, на первый план в этих случаях всегда выступает лихорадочный кожно-суставной синдром, серозит и др. Прогноз при этой форме нефрита определяется не поражением почек, а внепочечными изменениями.

При СКВ могут наблюдаться и поражения ЦНС. И чаще всего отмечается астеновегетативный синдром, однако могут выявляться и более тяжелые поражения типа полиневрита, когда значительно снижается чувствительность при малых двигательных расстройствах, имеет место поперечный миелит с расстройством функций тазовых органов.

Поражение пищеварительного канала встречается редко, обычно это анорексия и диспептические явления. Может возникать и болевой синдром, основой которого бывают проявления волчаночного серозита, а также поражение сосудов. Необходимо помнить о том, что диспептические явления и поражение пищеварительного канала могут быть связаны не только с СКВ как с общим заболеванием, но и возникать при вовлечении в процесс почек, у больных волчаночным нефритом, при развитии почечной недостаточности.

Поражения печени имеют различный характер, очень редко встречается желтушный волчаночный гепатит. Изменения печени при СКВ и люпоидном гепатите, кроме иммунных механизмов, ничего общего не имеют, это разные заболевания. Увеличение печени, которое наблюдается при хроническом течении СКВ, может быть обусловлено различными причинами, в том числе СН в случаях поражения сердца, возникновения легочного сердца, диффузного фиброза, может развиваться вследствие жировой дистрофии печени в процессе хронического заболевания.

Увеличение селезенки редко бывает значительным и наблюдается примерно у 1/4 больных; обычно спленомегалия появляется наряду с увеличением лимфатических узлов, что обусловлено развивающимися в организме аутоиммунными изменениями.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ имеют большое значение в диагностике и определении формы СКВ.

Примерно у половины больных наблюдается анемия (содержание гемоглобина менее 110 г/л) гипо- или нормохромного типа. Она развивается в результате некоторого угнетения кроветворения и значительно реже обусловлена гемолизом. По данным разных авторов, гемолитическая анемия при СКВ развивается у 3—10% больных и имеет аутоиммунный характер; определяется положительным тестом Кумбса.

Лейкопения также отмечается в половине случаев. Механизм лейкопении при этом сложен: незначительная депрессия кроветворения в период активности, явления гиперспленизма у некоторых больных и повышенный распад клеток под влиянием лейкоцитарных аутоантител. Стойкость лейкопении может иметь определенное диагностическое значение.

Тромбоцитопения отмечается довольно редко (около 10% случаев) и обычно проявляется в период активности процесса. В значительной степени она обусловлена антитромбоцитарными телами. Проявление геморрагического диатеза, вызванного тромбоцитопенией, при СКВ встречается очень редко.

Весьма существенны изменения СОЭ и белковых фракций крови, которые характеризуют в первую очередь активность процесса. Отсутствие повышения СОЭ при СКВ — большая редкость, часто отмечается высокая СОЭ — более 50 мм/ч.

Изменения содержания белков в крови достаточно легко определяют с помощью электрофореза. Повышение содержания альфа-2- и гамма-глобулинов свидетельствует об активности процесса; увеличение уровня гамма-глобулинов связано главным образом с большим количеством АТ, которые, как известно, содержатся в них. Поэтому повышение уровня гамма-глобулинов имеет диагностическое значение. Из иммунологических лабораторных тестов по доступности и диагностическому значению первое место занимает определение клеток красной волчанки.

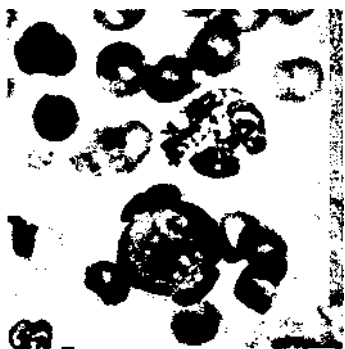


Рис. 59. Типичные LE-клетки в препарате крови больного системной красной волчанкой

Феномен LE-клеток был описан в 1948 году Харгрейвсом, эти клетки иногда называют клетками Харгрейвса. В обычном мазке крови они не обнаруживаются, для их выявления используют различные методики, при которых происходит повреждение оболочки лейкоцитов. Суть заключается в том, что волчаночный фактор (нуклеарное АТ) через оболочку клетки проникает внутрь, ядро этой клетки (нейтрофила) набухает, теряет свою хроматинную структуру и в виде гомогенного тельца высвобождается из клетки. Гомогенное тельце аналогично гематоксилиновому тельцу Гросса (рис. 59).

Попавшее из клетки гематоксилиновое тельце окружается нейтрофилами — феномен розетки. Один из них фагоцитирует это тельце, а гомогенное тельце попадает внутрь нейтрофила, оттесняя ядро к периферии, и образуется LE-клетка. Таким образом, эта клетка и другие изменения создают так называемую триаду Хазерика, который открыл волчаночный фактор: 1) свободно лежащие группы ядерной субстанции (волчаночные тельца); 2) глыбки, окруженные нейтрофилами (феномен розетки), и 3) глыбки внутри нейтрофилов — LE-клетки. LE-клетки при СКВ обнаруживаются у 60—70% больных. Диагностическое значение имеет только достаточного количества клеток (5 и более на 1000 лейкоцитов), единичные LE-клетки могут встречаться при некоторых других диффузных заболеваниях соединительной ткани: узелковом периартериите РА и др. Однако при обнаружении LE-клеток необходимо провести тщательное исследование для исключения СКВ.

Кроме LE-клеток, в крови можно обнаружить и аутоядерный фактор, однако он может выявляться и при различных аутоиммунных заболеваниях, что снижает его диагностическое значение. Большее диагностическое значение имеет определение других антинуклеарных факторов, а именно: АТ к нативной ДНК, ДНК, рибонуклеопротеину (РНП), а также к другим ядерным субстанциям. Выявление этих антинуклеарных факторов и их фрагментов, к сожалению, доступно не всем медицинским учреждениям.

Использование биопсии позволяет обнаружить фиксированные ИК, IgG и IgM, а также комплемент в неповрежденной коже или в биоптатах почек.

ДИАГНОСТИКА. В классических случаях, когда все синдромы ярко выражены, диагностика не представляет трудности. Но нередко наблюдается стертая симптоматика, и в этих случаях необходимо оценивать клинико-лабораторную симптоматику во всем ее объеме. В настоящее время разными авторами предложен ряд критериев диагностики СКВ. Наиболее приемлемы критерии Американской ревматологической ассоциации (АРА), которые пересмотрены в 1982 году (табл. 67). Число критериев сокращено до 11 с указанием частоты встречаемости каждого из них:

1) высыпания в скуловой области в виде эритемы в форме «бабочки» (57%);

2) дискоидное высыпание (имеется в виду эритематозная бляшка с кератозом — у 18%);

3) фотосенсибилизация (43%) — высыпания на коже в результате необычной реакции на солнечное облучение;

4) язвы в полости рта или носа (27%); для них характерна незначительная болезненность или безболезненность;

5) артрит (86%) или, как называют американцы, неэрозивный артрит, т.е. когда нет деструкции хряща двух и более периферических суставов;

6) серозит, т.е. плеврит (52%) или перикардит (18%);

7) поражение почек, критерием которого является персистирующая протеинурия 0,5 г/сут и более (52%) или цилиндры в моче (36%);

8) неврологические нарушения — судороги или психоз (12—13%), не связанные с приемом лекарственных средств, электролитными или метаболическими нарушениями;

9) гематологические нарушения — гемолитическая анемия (18%), лейкопения (46%), лимфопения менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, но только при многочисленных исследованиях (6—20), тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$);

10) иммунологические нарушения — положительный тест на LE-клетки (73%), АТ к ДНК и нативной ДНК (67%), Sm-антитела (31%), ложноположительная реакция на сифилис (РИП и РИФ) в течение 6 месяцев (15%). Если реакция Вассермана положительная при проверке ее с помощью РИП и РИФ реакций, следует знать, что они могут быть неспецифическими при СКВ;

11) антинуклеарные АТ (99%), повышение их титра в тесте иммунофлюоресценции, не связанное с лекарственными препаратами, способными вызвать СКВ.

Считают, что при наличии 4 и более признаков диагноз СКВ достаточно достоверный. Сочетание 4 и более критериев позволяет в 67—80% случаев достоверно установить диагноз СКВ.

В отношении дифференциальной диагностики важным представляется разграничение полиартрита, обусловленного СКВ, и ЮРА (табл. 68).

ЛЕЧЕНИЕ. Этиотропная терапия СКВ в настоящее время неизвестна. Основной является комплексная патогенетическая терапия, направленная на угнетение иммунокомплексного процесса. Следует подчеркнуть, что за последние годы в этом отношении достигнуты значительные успехи, однако проблема лечения СКВ еще требует решения.

Первое место в лечении СКВ занимают глюкокортикоиды (ГК). При определении дозы препарата (наиболее удобным и обладающим незна-

Критерии классификации системной красной волчанки (АРА, пересмотр 1982 г.)

Критерии	Определение
Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению области на назолабильные складки
Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератическим нарушением и фолликулярными пробками; атрофические рубчики могут встречаться на старых очагах
Фотосенсибилизация	Кожные высыпания в результате необычной реакции на облучение солнцем, по данным анамнеза или наблюдения врача
Язвы в полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, наблюдаемые врачом
Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом
Серсзит	Плеврит (подтвержденная анамнестически плевральная боль или выслушиваемый шум трения плевры) Перикардит, подтвержденный на ЭКГ, шум трения перикарда, выпот в перикарде
Поражение	Персистирующая протеинурия (выделение белка с мочой почек 500 мг/сут или более)
Неврологические нарушения	Судороги, не связанные с приемом лекарственных средств или с метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса Психоз, не связанный с приемом лекарственных средств или с метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза — электролитного дисбаланса
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия Лейкопения (лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$) при двух определениях или более Лимфопения (лимфоцитов менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) при двадцати исследованиях и более Тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$), не связанная с приемом лекарственных препаратов
Иммунные нарушения	Положительный LE-клеточный тест Антитела к ДНК и нативной ДНК в повышенных титрах Анти-Эт-антитела Ложноположительная реакция на сифилис в течение 6 месяцев по результатам реакции иммобилизации или теста абсорбции флуоресцирующих антитрепонемных антител
Антинуклеарные антитела	Повышение титра АНА в тесте иммунофлуоресценции или в другом, связанное или не связанное с лекарственными препаратами, способными вызвать лекарственную волчанку

Дифференциальная диагностика полиартрита при СКВ и ювенильном ревматоидном артрите

Признаки	Системная красная волчанка	Ювенильный ревматоидный артрит
Характер поражений	Мигрирующий	Прогрессирующий
Утренняя скованность	Не характерна	Выражена
Преходящие сгибательные контрактуры	Характерны	Не характерны
Деформация суставов	Минимальная, поздняя	Значительная
Механизм деформаций	Поражение сухожильно-связочного аппарата и мышц	Деструкция суставных поверхностей
Нарушение функции	Незначительное	Значительное
Эрозии костей	Не характерны	Типичны
Анкилозы	Не свойственны	Характерны
Ревматоидный фактор	Непостоянен, в низких титрах у 5—25% больных	Стойкий, в высоких титрах у 80% больных
Положительный тест на LE-клетки	У 80—85% больных	У 5—15% больных

чительным побочным действием является преднизолон) необходимо учитывать фазу течения, активность процесса, преобладание поражения внутренних органов и возрастную реактивность, так как в подростковом возрасте быстро возникают такие побочные эффекты, как повышенная возбудимость, бессонница и др. Наиболее высокие дозы применяются при остром течении, обострении болезни и высокой активности.

Средняя доза ГК чаще всего составляет 1—1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки (в пересчете на преднизолон). Начальную дозу следует подбирать так, чтобы снизить активность процесса, решая вопрос индивидуально. Однако при III степени активности доза преднизолона составляет 60—40 мг, при II — 30—40 мг, при I — 15—20 мг/сут. Если в первые два дня состояние больного не улучшается, то первую дозу увеличивают на 20—30%. Лечение ГК в максимальной дозе проводится до достижения клинического эффекта, для этого обычно необходимо 4—6 недель (очень индивидуально), затем постепенно дозу уменьшают не более 1/2 таблетки преднизолона в неделю. При очень высоких дозах (свыше 60 мг/сут) можно начинать снижение в большей степени — 5 мг/нед.

Важнейшим принципом лечения СКВ является его длительность — в течение ряда лет применяют поддерживающие дозы, т.е. те дозы, при которых сохраняется клинико-лабораторная ремиссия, — 2,5—5 мг/сут. Чем меньшая доза необходима для поддержания ремиссии, тем лучше прогноз. Если не удастся достичь стойкой ремиссии, то следует думать о дополнительном назначении средств для лечения этого заболевания.

Поскольку лечение ГК длительное, надо помнить о возможности развития осложнений, возникновения язв пищеварительного канала, сахарного диабета, синдрома Иценко— Кушинга, нарушений психики, электролитного обмена, в первую очередь — гипокалиемии, остеопороза, активизации хронической инфекции (особенно туберкулеза) и др. Эти побочные явления необходимо предупреждать и лечить. Следует назначать препараты калия, анаболические стероиды, гипотензивные и мочегонные средства. В случае инфекционных осложнений, естественно, применяются антибиотики, при хронической туберкулезной инфекции — противотуберкулезные средства.

При неэффективности ГК необходимо назначение других средств, в частности цитостатических иммунодепрессантов, которые используются в сочетании со средними дозами преднизолона.

Показания к назначению цитостатиков:

- 1) высокая активность и быстро прогрессирующее течение;
- 2) выраженные нефротический и нефритический синдромы;
- 3) недостаточная эффективность лечения ГК;
- 4) необходимость быстро уменьшить подавляющую дозу преднизолона;
- 5) необходимость снизить поддерживающую дозу преднизолона, если она превышает 15—20 мг;
- 6) кортикостероидная зависимость.

Наиболее часто из этих средств применяют азотиоприн (имуран) и циклофосфамид в дозе 1—2 мг на 1 кг массы тела. Курс лечения — 6—8 недель, затем сохраняется поддерживающая доза в течение многих месяцев. В основном эти препараты применяют при поражении почек, на другие же проявления СКВ цитостатики влияют мало. Улучшение состояния при лечении цитостатиками наступает через 4—6 недель.

Лечение этими средствами может иногда вызывать значительные осложнения, в первую очередь — лейкопению, тромбоцитопению, диспептические явления, инфекционные осложнения (пневмония), наиболее токсичен циклофосфамид (агранулоцитоз, геморрагический цистит).

В настоящее время для лечения СКВ применяется более интенсивная терапия. При выраженных иммунокомплексных изменениях, таких как НС, тяжелый цереброваскулит, системный васкулит, используется пульс-терапия метилпреднизолоном: внутривенное введение 1000 мг препарата в течение 3 дней или 3 раза через день одномоментно в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или по 500 мг в 2 приема. Обычно в капельницу добавляется гепарин в дозе 5000 ЕД и супрастин. Пульс-терапия оказывает быстрый эффект. Необходимо помнить, что при ее проведении сохраняется та минимальная дозировка преднизолона, которую больной ранее получал.

Поскольку течение заболевания крайне сложное, тяжелое, делаются попытки применять и другие методы лечения, в частности плазмаферез — метод экстракорпоральной терапии, заключающейся в замене плазмы форменными элементами крови. Предложена гемосорбция, т.е. пропускание крови через активированный уголь для абсорбции И К. Обычно гемосорбцию используют при подостром и хроническом течениях. Пред-

ложено и лечение аминокислотными препаратами в сочетании с ГК — делагилем, плаквенилом (по 0,25 г 1—2 раза в сутки). Получен хороший эффект, особенно при поражении кожи, однако при этом сохраняется в течение лет преднизолоновая терапия. Делаются попытки лечения левамизолом. При наличии системного увеличения лимфатических узлов предложено их облучение.

Таким образом, имеются определенные достижения в лечении СКВ, продолжается поиск новых лечебных средств. Важной является профилактика обострений при СКВ. На фоне длительного лечения (следует еще раз подчеркнуть значение постепенного снижения дозы кортикостероидов для предупреждения синдрома отмены) необходимо свести к минимуму воздействия внешней среды, которые могут провоцировать рецидивы. К ним относятся инсоляция, охлаждение, значительная физическая нагрузка, острые инфекционные заболевания и т.д. Использование всех этих средств позволяет продлить жизнь больного при тяжелом, ранее заканчивавшемся смертью заболевании.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, — заболевание, для которого характерны изменения кожи в виде уплотнения и атрофии, а также поражение опорно-двигательного аппарата, мелких сосудов и внутренних органов с фиброзно-склеротическими изменениями.

По распространенности ССД занимает второе место после СКВ. Заболевание может возникнуть у детей любого возраста, но чаще — до 10 лет. Девочки болеют в 5 раз чаще, чем мальчики.

ЭТИОЛОГИЯ. До настоящего времени этиология до конца не изучена. Несомненная роль в развитии заболевания принадлежит маловирулентной хронической, в том числе латентной, вирусной инфекции. Полагают, что медленные вирусы типа онковируса встраиваются в геном клетки и длительно сосуществуют с организмом хозяина. В неблагоприятных условиях вирусы активизируются, меняются биологические свойства клеток, которые приобретают антигенность, а затем атакуются средствами собственной иммунной защиты.

Наличие семейных случаев склеродермии или других заболеваний этой группы свидетельствует о генетическом ее происхождении. Лица с наличием гаплотипа A1, B8, DR3 HLA-антигенов имеют генетическую склонность к заболеванию склеродермией. Особенно интересны данные о частоте локуса DR, поскольку диффузная ССД оказалась связанной с DR5, а CRST-синдром — с DR3; синдром CRST — это сочетание кальциноза кожи (C), синдрома Рейно (R), склеродактилии (S) и телеангиэктазии (T).

Пусковым механизмом болезни могут быть самые различные причины: физическая травма, охлаждение, обострение очага хронической инфекции или острое инфекционное заболевание (грипп, ангина, скарла-

тина и др.), введение сыворотки и вакцины,⁴ применение лекарственных препаратов (сульфаниламидов, антибиотиков), стресс.

ПАТОГЕНЕЗ. Механизм происхождения ССД сложен и окончательно не выяснен. Однако не вызывает сомнения, что в основе клинической картины заболевания лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и микроциркуляторные нарушения (по типу синдрома Рейно).

Основные звенья патогенеза ССД у детей можно представить следующими механизмами.

1. Иммунный механизм обеспечивается активацией иммунокомпетентных клеток, в частности, Т-лимфоцитов и макрофагов, которые активно мигрируют в первичный очаг поражения дермы (клинически — плотный отек, начальная индурация) и выделяют лимфокины и монокины (фибронектин, интерлейкин-1). Указанные вещества стимулируют пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и гликозаминогликанов.

2. Механизм усиленного коллагено- и фиброзообразования обеспечивается активацией фибробластов и других коллагенообразующих клеток (гладкомышечные клетки сосудистой стенки). Повышение функциональной активности указанных клеток приводит к усиленному синтезу незрелого коллагена I (интерстициального) и III типов (коллаген базальных мембран), фибронектина (осуществляющего связь фибробластов с коллагеновым матриксом), гликозамино- и протеогликанов. Это приводит к выраженному фиброзу кожи и различных внутренних органов, а затем — к склерозу.

3. Механизм нарушения микроциркуляции обусловлен пролиферацией и деструкцией эндотелия, утолщением и гиперплазией интимы, фибриноидными изменениями и склерозом стенки. Указанные процессы приводят к сужению просвета мелких сосудов, вплоть до облитерации, и уменьшению общего числа функционирующих капилляров. Одновременно развиваются телеангиэктазии в капиллярно-венулярном отделе микроциркуляции, а также возникает гиперкоагуляция и нарушение проницаемости. Клинически этот механизм проявляется генерализованным синдромом Рейно, поражением сосудов легких и почек, что вызывает трофические, ишемические и некротические изменения.

4. Механизм аутоиммунных реакций запускается незрелым коллагеном, который обладает антигенной активностью. Допускается возможность появления при этом и других антигенных детерминант. В сыворотке крови больных обнаруживается повышенное количество АТ к коллагену (его нерастворимой фракции), антиядерных АТ (антицентромерных, антицентриольных, анти-СКЛ-70, анти-СКЛ-86 и др.), ЦИК. Наблюдаются также нарушения и в клеточном звене иммунной системы, проявляющейся активацией субпопуляций Т-клеток, снижением их супрессорной активности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Отличается значительной полиморфностью вследствие возможного вовлечения в патологический процесс любого органа и многих систем.

Наиболее частым и диагностически важным признаком является кожный синдром, определяющий название болезни. Типичные кожные пора-

жения распространяются преимущественно на лицо и кисти (акросклеротический вариант ССД), но могут быть и на остальных участках кожных покровов диффузно или в виде отдельных очагов, бляшек. Различной величины, единичные или множественные, четко отграниченные от непораженной кожи, они могут быть кругловато-овальной или полосовидной формы. В очаге поражения кожа вначале несколько отечна с красновато-лиловым венчиком по периферии, затем она уплотняется и приобретает цвет слоновой кости с золотистым оттенком, переходя в последующем в атрофию. При очаговых изменениях по типу сабельного удара в процесс почти всегда вовлекается не только кожа, но и подкожная жировая клетчатка, а иногда — хрящ и подлежащая кость. В этом случае при наличии линейного лобно-носового очага развиваются гемиатрофия лица и алопеция соответственно в зоне склероза. При поражении конечностей наблюдается атрофия мышц и костей, контрактуры, обезображивающие деформации.

Характерен вид больного при акросклеротическом варианте ССД. Лицо постепенно становится амимичным, нос заостряется, губы истончаются, ограничивается открывание рта и подвижность языка, глаза часто бывают с оголенными веками. Руки обычно полусогнуты в локтевых суставах. Особенно страдают дистальные их отделы, развивается склеродактилия. Пальцы постепенно истончаются, укорачиваются, уменьшается их подвижность в межфаланговых суставах. Они холодны на ощупь, бледны или слегка цианотичны, заострены в дистальных отделах. В целом кисть напоминает птичью лапу. Иногда костная ткань концевых фаланг полностью рассасывается, что подтверждается рентгенологически. При диффузном варианте поражается кожа груди, спины, живота, нередко одной стороны тела, включая конечности (гемисклеродермия). Возможно тотальное поражение кожи туловища и конечностей, иногда отмечаются симметрично расположенные склеродермические очаги. Нередко на разных частях тела имеются разные стадии развития процесса, последовательную смену которых не всегда удастся проследить.

Наряду с указанными изменениями возможны и другие поражения кожи в виде единичных овальных или линейных очагов, подчеркнутой сосудистой сети, вялотекущих язв на кончиках пальцев, в области костных выступов локтевых, коленных и голеностопных суставов, что связано с микроангиопатией. Может отмечаться общая сухость и неравномерная окраска кожных покровов, меланодермия с трофическими нарушениями и кальцинозом, гиперкератоз стоп и кистей, телеангиэктазии.

Кожный синдром у 60% больных является первым признаком ССД, у 20% он выявляется в течение первого года болезни, у остальных присоединяется позже, спустя 2—6 лет от начала болезни. Почти у всех больных отмечаются вазомоторные расстройства со спазмом мелких сосудов, особенно пальцев рук — от легкого ощущения зябкости до синдрома Рейно—Лериша с приступами акроасфиксии и япаниями «белого пятна» (у 1/3 больных). В тяжелых случаях может возникать некроз мягких тканей и длительно не заживающие язвы с присоединением вторичной инфекции. Периферический вазоспастический синдром может быть не только ранним, но и единственным признаком болезни на протяжении нескольких лет, предшествующих развернутой клинической картине ССД. Вазоспастические яв-

ления наблюдаются иногда на отдельных участках лица и в области языка в виде их онемения. Кроме того, они могут проявляться кризом с приступами головной боли, головокружением, рвотой, побледнением лица, повышением АД. Спазм сосудов и внутренних органов нередко сопровождается болью в сердце, чувством нехватки воздуха.

Одним из наиболее ранних и постоянных признаков ССД является поражение опорно-двигательного аппарата, характеризующееся нарушением походки, сокращением объема активных движений вследствие контрактур как в крупных, так и мелких суставах, что приводит детей к инвалидности. При этом поражение мышц может протекать по типу фиброзного интерстициального миозита или первичного дегенеративно-некротического процесса в мышечных волокнах. Этот процесс сопровождается миопатическим синдромом, миалгиями. Суставной синдром отмечается почти у всех больных в виде склеродермического полиартрита или полиартралгий, а также периартрита, обусловленного фиброзом периартикулярных тканей.

Склеродермический полиартрит чаще проявляется фиброзно-индуративными изменениями, реже — экссудативно-пролиферативным полиартритом, напоминающим РА интенсивной болью, утренней скованностью. Возможна также экссудация в полость сустава с полным восстановлением движений. Вначале появляются жалобы на чувство неловкости, преходящую боль, затем — тугоподвижность суставов. В результате фиброзно-индуративного и экссудативно-пролиферативного полиартрита развиваются стойкие и тяжелые сгибательно-разгибательные контрактуры, вплоть до анкилоза, а изредка и подвывихи суставов. Из-за преобладания явлений фиброза в периартикулярных тканях на рентгенограмме не выявляется деструкции суставных отделов костей. Хрящ не поражается. Однако в наиболее тяжелых случаях отмечается узурация и костный анкилоз. Наблюдается также отложение солей кальция в периартикулярных зонах. Очаги патологического обызвествления могут быть обнаружены и в коже, подкожной жировой клетчатке, реже — в мышцах и внутренних органах, как следствие тяжелых дегенеративных и некротических процессов в мягких тканях. По мере прогрессирования болезни развивается кальциноз, названный синдромом Тибержа—Вейссенбаха. Иногда происходит самопроизвольное выделение творожистой массы из очагов обызвествления, образуются свищи.

У 1/3 детей, больных ССД, развивается дистрофия с потерей массы тела, появляются жалобы на слабость, недомогание. При высокой активности заболевания может наблюдаться лихорадка.

Висцеральные поражения ССД вначале отличаются скудной клинической картиной. Нередко они распознаются лишь при длительном наблюдении с помощью функциональных, инструментальных и рентгенологических методов исследования. Ведущими по частоте для прогноза являются изменения сердца, главным образом миокардит, который наблюдается у всех больных (при отсутствии соответствующих жалоб). Почти у каждого второго ребенка отмечается тахикардия, умеренная приглушенность сердечных тонов, иногда негрубый систолический шум, акцент II тона на легочной артерии.

На ЭКГ и ФКГ чаще всего выявляются данные, свидетельствующие о метаболических нарушениях миокарда, расстройстве ритма сердца и проводимости. При рентгенокимографии нередко обнаруживаются «мертвые» зоны адиамии, характерные для крупноочагового склеродермического кардиосклероза. Ценным методом в ранней диагностике является УЗИ, с помощью которого можно выявить снижение эластических свойств миокарда за счет индуративного отека и склероза. При тяжелом поражении сердца размеры камер уменьшаются, формируется маленькое ригидное сердце. Может наблюдаться утолщение хорд и клапанного аппарата как признак поражения эндокарда, а также минимальный выпот и уплотнение листков перикарда. Постепенно может развиваться сердечно-сосудистая недостаточность.

Поражение легких наблюдается у подавляющего большинства больных, но первые жалобы на одышку, кашель могут появиться спустя 2—3 года и позже от начала заболевания. Клинически это сопровождается коробочным оттенком перкуторного звука и ослаблением дыхания в задне-нижних отделах. На рентгенограмме отмечается повышенная прозрачность легочных полей, усиление сосудистого рисунка, очаговоподобные тени, мелкочаечистая деформация легочной ткани, отражающая пневмофиброз преимущественно базальных отделов. Возникает рентгенологическая картина «медовых сот». Может быть обнаружено утолщение реберной плевры, выявляются плевродиафрагмальные спайки.

Ранним признаком поражения легких являются функциональные нарушения, обусловленные главным образом диффузным фиброзом и облитерацией легочных сосудов, протекающими преимущественно по рестриктивному типу. Уже на ранних этапах легочного процесса снижается жизненная емкость легких по регионарным легочным зонам; на электро- и эхокардиограмме появляются признаки легочной гипертензии.

Поражение пищеварительного канала, особенно пищевода и кишечника, настолько характерно, что из-за доступного распознавания служит наиболее ценным диагностическим критерием ССД. В результате гипотонии и некоторой ригидности фиброзно измененных стенок пищевода при рентгенологическом исследовании с бариевой взвесью обнаруживают резкое снижение перистальтики и колбообразное расширение пищевода с сужением нижней трети. В горизонтальном положении больного пассаж бария замедлен, иногда с задержкой в пищеводе на несколько часов; часто возникает типичная картина «воздушно-бариевого столба». Субъективные жалобы редки. Клинически отмечаются симптомы дисфагии. Появляются жалобы на снижение аппетита, затруднение глотания, особенно твердой пищи, чувство переполнения и жжения в надчреве, боль в животе. Иногда может наблюдаться срыгивание или рвота, задержка стула. В тонкой и толстой кишке перистальтика также снижается, локально расширены отдельные петли. Эвакуация содержимого кишечника задерживается, создается впечатление почти полной его атонии. При морфологическом исследовании обнаруживается утолщение подслизистого слоя за счет фиброзной ткани, сдавливающей дуоденальные (бруннеровы) железы, и атрофия мышечного слоя. Нарушаются процессы пищеварения и всасывания с развитием синдрома

малыабсорбции, что приводит к дистрофии, задержке роста и развития детей.

Поражение почек выявляется более чем у 50% детей, больных ССД, и протекает преимущественно субклинически, т.е. без отчетливых изменений мочи, реже напоминает нефрит, в основном латентной формы, с преходящей альбинурией и незначительными изменениями мочевого осадка. Однако исходом прогрессирующей склеродермической нефропатии может быть артериальная гипертензия и гиперазотемия.

Функциональные исследования способствуют распознаванию скрытого протекающего процесса в почках. Для более ранних стадий его развития характерно нарушение функции проксимальных канальцев, снижение почечного плазмотока и повышение фильтрационной функции как следствие нефросклероза и компенсаторного повышения тонуса сосудов. Истинная склеродермическая почка характеризуется внезапным развитием злокачественной гипертензии и острой почечной недостаточности вследствие тяжелого вазоспазма и ишемического некроза коркового вещества, что у детей наблюдается редко (в 2% случаев).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ. Лабораторные изменения неспецифичны. В периферической крови отмечается нормальное количество лейкоцитов или умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, нередко эозинофилия до 8—15%, умеренная гипохромная анемия, некоторое повышение СОЭ (20—30 мм/ч). Отмечается тенденция к гиперпротеинемии и гипергаммаглобулинемии с появлением грубодисперсных белков типа РФ. На высоте активности процесса у некоторых больных можно наблюдать увеличение уровня IgM и IgG, появление антинуклеарного фактора и антител к ДНК, иногда LE-клеток.

ДИАГНОСТИКА. Основными диагностическими критериями являются синдром Рейно—Лериша, склеродермическое поражение кожи, остеолит ногтевых фаланг пальцев, остеопороз и кальциноз (синдром Тибьержа—Вейссенбаха), суставно-мышечный синдром с контрактурами, а также базальный пневмосклероз, крупноочаговый кардиосклероз, склеродермическое поражение органов пищеварения, в первую очередь пищевода, истинная склеродермическая почка (*табл. 69*).

В ряде случаев рекомендуется проводить морфологическое исследование биоптатов кожи, мышц, почек. Наряду с особенностями течения диагноз должен отражать стадию развития болезни: начальную (I), поддающуюся лечению; развернутых проявлений (II) и терминальную (III), при которой наблюдаются значительно выраженные фиброзно-склеротические изменения в органах и тканях.

ССД следует дифференцировать со склеродермой Бушке и фенилкетонурией. Для первой характерна этапность появления индуративных изменений, распространяющихся вначале на лицо, затем на плечевой пояс и туловище, при этом кисти и стопы не поражаются (в отличие от ССД), отсутствует фиброз и атрофия мягких тканей, трофические расстройства и нарушение пигментообразующих функций кожи, суставные и вазоспастические явления. Поражение висцеральных органов протекает

Диагностические признаки системной склеродермии (Н.Г.Гусева, 1975)

Основные признаки	Дополнительные признаки
<i>Периферические</i>	
Склеродермическое поражение кожи	Гиперпигментация кожи
Синдром Рейно	Телеангиэктазии
Суставно-мышечный синдром	Трофические нарушения
Остеолиз	Полиартралгии
Кальциноз	Полимиалгии, полимиозит
<i>Висцеральные</i>	
Базальный пневмофиброз	Лимфаденопатия
Крупноочаговый кардиосклероз	Полисерозит
Склеродермическое поражение пищеварительного канала	Хроническая нефропатия
Острая склеродермическая нефропатия	Полиневрит, поражение ЦНС
<i>Лабораторные</i>	
Специфические антинуклеарные ан- титела (анти-СКЛ-70 и антицентро- мерные антитела)	Увеличение СОЭ (более 20 мм/ч)
	Гиперпротеинемия (более 80 г/л)
	Гипергаммаглобулинемия (более 23%)
	Антитела к ДНК или антинуклеарный фактор
	Ревматоидный фактор

благоприятно и по мере уменьшения кожной индурации исчезает. Для фе-нилкетонурии, сопровождающейся уплотнением кожи и мышц, характер-но отставание больных в психическом и физическом развитии, а также повышение содержания фенилаланина в крови и наличие его в моче.

Для лечения и прогноза можно провести дифференциальную диаг-ностику очаговой (ограниченной только изменениями кожи) и систем-ной форм склеродермии. В настоящее время отмечается схожесть их патогенеза с возможной однотипностью иммунологических нарушений. Поиск ранних проявлений генерализации процесса следует проводить с использованием лабораторно-инструментальных, радиоизотопных, рент-генологических, эхографических и других методов исследования у боль-ного с очаговой формой склеродермии.

ЛЕЧЕНИЕ. Лечение ССД проводится с учетом ведущих звеньев па-тогенеза заболевания (*рис. 60*) и включает, прежде всего, комплексное применение средств, улучшающих микроциркуляцию: вазодилататоров (эуфиллин, папаверин, компламин, коринфар и др.), витаминов А, В, Е, антиагрегантов (курантил и др.), гипербарической оксигенации, а также средств противовоспалительного и иммуносупрессивного действия (са-

	Иммунная система	Соединительная ткань	Микроциркуля- торное русло
Патогенез	Дисбаланс Т-Н В-лимфоцитов Аутоиммунные и иммунокомплексные процессы (ИК, аутоантитела и др.) Иммунное воспаление	Гиперактивность фибробластов, дефект мембран Гиперпродукция коллагена, ГАГ Фиброз	Повреждение эндотелия, интимальная пролиферация миофибробластов Нарушения микроциркуляции Синдром Рейно
Лечение	Кортикостероиды Иммуносупрессоры	D-пеницилламин Диуцифон Лидаза	Вазодилататоры (Ca ²⁺ -блокаторы) Дезагреганты
	Нестероидные противовоспалительные, хинолиновые, ДМСО Условно: гипотензивные (каптоприл и др.), гастропротекторы и др.		

Рис. 60. Схема патогенеза и лечения системной склеродермии

лицилаты, индометацин, аминохинолиновые препараты). Препараты первых четырех групп назначают курсами, они особенно показаны в осенне-весенний период года.

При подостром и остром течении ССД с выраженными иммунологическими сдвигами, при высокой активности патологического процесса назначают преднизолон из расчета 0,5—1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 1—3 месяцев, с последующим снижением дозы до поддерживающей (5—10 мг/сут), которая иногда сохраняется в течение нескольких лет. Наличие противопоказаний к применению кортикостероидов или низкая их эффективность требуют введения в терапевтический комплекс цитостатиков в качестве иммуносупрессантов (азотиоприн в дозе 1—3 мг на 1 кг или лейкеран 0,1—0,2 мг на 1 кг массы тела в сутки) в течение 2—3 месяцев.

К иммуносупрессантам относится также D-пеницилламин, который наряду с унитиолом является веществом, улучшающим обмен коллагена. При длительном его использовании в дозе от 10—15 до 50—150 мг на 1 кг массы тела в сутки увеличивается содержание растворимого коллагена и тем самым уменьшаются индуративные изменения кожи и сосудистые нарушения.

Применяют диметилсульфоксид, обладающий противовоспалительным, противоотечным, спазмолитическим и антикоагулянтным действием.

Особое место занимает лечебная гимнастика, массаж и физиотерапия (электрофорез с гиалуронидазой, ультразвук с гидрокортизоном, аппликации парафина, диметилсульфоксида), направленные на улучшение кровоснабжения тканей и расширение объема движений у больных с контрактурами.

У больных с хроническим течением и низкой активностью ССД, особенно при акросклеротическом ее варианте, а также при ограниченной

форме склеродермии широко применяется лидаза в виде электрофореза или 10—15 инъекций по 32—64 ЕД через день (2—4 курса в год), компламин, АТФ, унитиол, витамины, алоэ и др.

Кроме указанных мероприятий, всем больным необходимы полноценная диета, меры общеукрепляющего воздействия, при поражении внутренних органов — симптоматическое лечение. Развитие истинной склеродермической почки требует интенсивной терапии, направленной на нормализацию артериальной гипертензии и ликвидацию острой почечной недостаточности.

ДЕРМАТОМИОЗИТ

Дерматомиозит — системное прогрессирующее заболевание, проявляющееся преимущественно поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, а также кожных покровов в виде эритемы, отека и неярко выраженной, но часто встречающейся висцеральной патологией.

У 25—30% больных кожный синдром может отсутствовать, в этом случае для обозначения заболевания используется термин «полимиозит».

Из общего числа больных дерматомиозитом до 20—30% составляют дети. Наиболее часто заболевание встречается у детей старше 3 лет. Заболевание регистрируется приблизительно одинаково часто у мальчиков и девочек.

ЭТИОЛОГИЯ. До настоящего времени окончательно не выяснена. Однако предполагают, что роль этиологического фактора может играть персистирующая вирусная инфекция. Получены доказательства (выделение, повышение титров антител и др.) участия вирусов Коксаки В, А2 и А9 при дерматомиозите у детей.

У ряда больных заболевание развивалось в результате перенесенной вирусной инфекции (опоясывающего лишая, гриппа, краснухи).

Обсуждается роль латентной вирусной инфекции, которая, очевидно, иногда передается трансплацентарно в эмбриональном периоде, еще до становления иммунной системы. В частности, такой путь заражения возможен при токсоплазмозе. У больных дерматомиозитом отмечено повышение титров АТ к токсоплазме.

Генетически склонными к дерматомиозиту являются дети с гаплотипом HLA-B8 и DR3. Данный гаплотип рассматривается в настоящее время как генетический маркер заболевания. Важно отметить, что HLA-антиген В8 имеет связь с другими заболеваниями, развитие которых обусловлено аутоиммунными механизмами.

ПАТОГЕНЕЗ. В развитии заболевания определенную роль играет изменение реактивности организма, участие иммунных и аутоиммунных реакций. Подтверждением этого являются анамнестические указания на высокую частоту проявлений экссудативного диатеза у больных раннего

возраста, наличие аллергической реакции в ответ на воздействие определенных факторов окружающей и внутренней среды (инсоляция, охлаждение, профилактические прививки, введение гамма-глобулина, лекарственных препаратов и т.д.). Предполагается, что это создает преморбидный фон, определенную готовность макроорганизма к неадекватному ответу с развитием клинической картины дерматомиозита.

Согласно современным представлениям патогенез дерматомиозита можно представить следующим образом.

При развитии дерматомиозита вирусы могут оказывать следующее воздействие: а) непосредственно вызывать повреждение мышечной ткани; б) повреждать мышечную ткань через иммунный ответ к вирусным антигенам, экспрессированным на поверхности мышечных волокон; в) вызывать антигенную мимикрию, обуславливающую наличие перекрестных АТ (аутоантител) с последующим образованием И К.

Что касается иммунных механизмов, то наиболее значимыми являются:

1) инфильтрация мышц Т-лимфоцитами, которые непосредственно оказывают цитотоксическое действие на мышечные клетки, а также выделяют лимфотоксин, нарушающий мышечный метаболизм, и особый фактор, ингибирующий ионы кальция, связанные с саркоплазматическим ретикуломом и контрактильной способностью мышц;

2) формирование ЦИК и их отложение в стенках сосудов пораженных мышц и базальной мембране эпидермиса кожи, которые выявляются при иммунофлюоресцентном исследовании в виде отчетливого интенсивного свечения IgM- и IgG-депозитов;

3) образование антиядерных АТ (РМ-1-антитела), Jo-1-антител, направленных против фермента гистидил-РНК-трансферсинтетазы, а также Mi-2-АТ. Указанные АТ используются в качестве серологических маркеров при дерматомиозите.

Распространенный васкулит, признаки которого у детей удается установить значительно чаще, чем у взрослых больных, является важным звеном патогенеза. Отмечается повышенная проницаемость сосудистых стенок, периваскулярная лимфоидно-макрофагальная инфильтрация, свидетельствующая о гиперчувствительности замедленного типа, нарушается гемодинамика на уровне микроциркуляции и более крупных сосудов, развивается склероз сосудистых стенок.

Васкулит лежит в основе генерализации заболевания, полиморфизма клинических проявлений, тяжелых некробиотических процессов с последующими функциональными и органическими изменениями пораженных органов и тканей. Однако основные и наиболее тяжелые поражения выявляются в мышцах. Развитие миозита создает характерную клиническую картину заболевания. Деструктивные и некротические процессы в мышечной ткани сопровождаются выбросом в периферическую кровь ферментов, принимающих участие в мышечном сокращении (креатинфосфокиназы), других энзимов и креатина. Такие изменения особенно выражены в активной стадии дерматомиозита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Примерно у 25—50% больных начало дерматомиозита острое, бурное, с высокой лихорадкой, быстро нарастаю-

шей мышечной слабостью, резко или умеренно выраженными миалгиями, кожными изменениями и поражением слизистых оболочек. В таких случаях одним из первых симптомов может быть отек кожи, подкожной жировой клетчатки, мышц, а также суставной синдром, висцеральные проявления болезни.

У 2/3 пациентов начало дерматомиозита подострое. Появляется субфебрильная температура тела, неяркие кожные изменения, умеренная мышечная слабость, которая у ряда больных может присоединяться и позднее, изредка наблюдаются ограниченные отеки мягких тканей. Характерно последовательное появление симптомов, общее состояние при этом нарушается мало, начало болезни продолжается 2—3 недели. Реже встречается первично-хроническое начало и течение болезни с медленным (2—3 года) и постепенным ее проявлением.

Поражение кожи в типичных случаях характеризуется лиловой эритемой и отеками, обычно локализующимися в параорбитальной области. Они являются патогномоничным признаком заболевания, известным как «дерматомиозитные очки», или «полумаска». Почти у всех больных отмечаются симметричные эритематозно-лиловые участки кожи и атрофические рубчики над разгибательными поверхностями суставов. Нередки также телеангиэктазии в области верхних век, «сосудистый венчик» (капилляры) на ладонях, кончиках пальцев, симметричный мраморный рисунок кожи лица, конечностей, туловища — чаще в области лопаток или в подмышечных впадинах (*livedo reticularis*). Характерны нарушения трофики с развитием некроза мягких тканей различной локализации. Отмечается сухость и шелушение кожных покровов, гипер- и депигментированные участки (дисхромия). Иногда наблюдается кальциноз подкожной жировой клетчатки с образованием свищей и выраженной перифокальной реакцией. Все описанные симптомы создают картину так называемой пойкилодермии (пойкилодерматомиозит) (рис. 61).

Почти у всех больных отмечается поражение слизистых оболочек полости рта (хейлит, гингивит, стоматит), реже — верхних дыхательных путей, конъюнктивы, влагалища.

Наблюдается полиартрит и полиартралгия. Обычно поражаются симметрично лучезапястные, коленные, голеностопные и межфаланговые суставы. Полиартрит чаще имеет подострый характер. Может развиваться кальцификация суставной капсулы.

Поражение мышц является главной особенностью дерматомиозита. В процесс вовлекаются скелетные мышцы симметрично, обычно диффузно, преимущественно в проксимальных группах. Поражаются также мимические, окулярные, глоточные и жевательные мышцы. Это сопровождается мышеч-



Рис. 61. Изменения кистей рук у ребенка с дерматомиозитом

ной слабостью, иногда — вплоть до полной обездвиженности™ больного, нарушением акта глотания (пища выливается через нос), дизартрией, гнусавостью голоса или афонией. Снижается дыхательная экскурсия грудной клетки. Мышечной слабости сопутствуют миалгии. При пальпации мышц определяется их тестоватая консистенция с очаговой плотностью. Развиваются гипотрофия и кальцинозосновные причины сухожильно-мышечных контрактур и инвалидности. Клинические признаки поражения мышц сопровождаются изменениями на электромиограмме (снижение электрического потенциала при активном мышечном сокращении), соответствующими степени тяжести заболевания.

Частым клиническим признаком дерматомиозита у детей является поражение дыхательной системы. Дыхательная недостаточность развивается в связи с поражением дыхательных мышц, включая диафрагму, а также легких и плевры. Вследствие вовлечения в патологический процесс дыхательной мускулатуры и глоточных мышц легко возникает аспирация слюны и пищи с последующим развитием аспирационной бронхопневмонии, которая нередко имеет затяжное течение. Кроме того, значительное снижение вентиляции легких, особенно в задненижних отделах, и расстройство кровообращения при этом создают в разгар заболевания благоприятный фон для ателектазов, банальной бронхо- или интерстициальной пневмонии. Легочный синдром в большинстве случаев сочетается с явлениями сухого или экссудативного плеврита, с небольшим выпотом. Наряду с этим иногда наблюдается клинко-рентгенологическая картина острого легочного васкулита или плеврита с массивным выпотом, обусловленная собственно дерматомиозитом. Однако во всех случаях, протекающих с типичным легочно-плевральным синдромом, необходима дифференциальная диагностика с туберкулезом.

При поражении сердца следует помнить о возможном развитии диффузного или очагового миокардита, а также миокардиодистрофии. На высоте активности заболевания может развиваться эндокардит, течение которого обычно скрытое, но иногда он сопровождается формированием ограниченного порока сердца. Возможен и перикардит с характерной завуалированностью клинических симптомов. Изредка наблюдается коронарит, вплоть до развития инфаркта миокарда. Сердечно-сосудистая недостаточность не свойственна дерматомиозиту, но у отдельных больных она может развиваться и даже стать причиной смерти.

Поражение нервной системы обусловлено диффузным васкулитом. В зависимости от локализации последнего наблюдается патология центральных и периферических отделов нервной системы в виде энцефалита, менингоэнцефалита, фокального поражения подкорковых образований или коры большого мозга, провоцирующего соответственно хореоподобные гиперкинезы, эпилепсию и т.д. Иногда появляются симптомы поражения черепных нервов (чаще в процесс вовлекаются глазодвигательные, зрительный, тройничный нервы). Возможны различные варианты нарушения чувствительности: гиперестезии, гипостезии и парестезии, иногда выражен корешковый синдром. Отмечаются симптомы, указывающие на участие вегетативной нервной системы в общем процессе; развиваются астеноневротические реакции.

Изменение глазного дна наблюдается довольно часто и отличается полиморфизмом: симметричное сужение артерий сетчатки и неравномерное сужение их стенок, иногда с сопутствующим умеренным или выраженным расширением вен. Могут также отмечаться гемо- и плазморрагии по ходу сосудов, около диска зрительного нерва, нечеткость его контура. Изменения глазного дна обычно обратимы, однако иногда они могут прогрессировать и приводить к частичной или полной атрофии зрительного нерва.

Поражение пищеварительного канала нередко определяет тяжесть клинической картины заболевания. Особенно серьезно развитие эзофагита, гастродуоденита, энтероколита, которые могут быть обусловлены как катаральным воспалением слизистой оболочки, так и эрозивно-язвенным процессом с возможной перфорацией стенки соответствующих отделов пищеварительного канала вследствие генерализованного васкулита. Боль в животе может вызвать и нарушение вегетативной регуляции, что приводит к спастическим и атоническим явлениям: запору, поносу, иногда недержанию кала.

Почки, как правило, не вовлекаются в патологический процесс. Может наблюдаться протеинурия, иногда микрогематурия и цилиндрuria без нарушения функционального состояния почек. Очень редко отмечается миоглобинурия с явлениями почечной недостаточности по типу синдрома раздавливания.

Из других проявлений следует отметить непостоянную температурную реакцию, чаще субфебрильного типа. Характерна прогрессирующая общая дистрофия. Возможны поражения зубов, оссалгии, остеолиз и т.д. На высоте активности дерматомиозита может развиваться нормохромная анемия, реже, особенно на фоне кортикостероидной терапии, умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, иногда появляется тенденция к лейкопении. Увеличение СОЭ обычно отражает значительную остроту заболевания.

Для активного дерматомиозита у детей характерно повышение содержания ферментов (креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аспартат- и аланинаминотрансферазы, альдолазы) и креатина в сыворотке крови, уровня альфа-2- и гамма-глобулиновых фракций, серомукоида и дифениламиновой реакции, креатурии. Обнаруживается умеренное повышение уровня иммуноглобулинов, особенно IgG, снижение титра сывороточного комплемента. В редких случаях выявляется АНФ в низких титрах или устанавливается наличие единичных LE-клеток (до 0,4%) и АТ к ДНК (преимущественно II типа).

ТЕЧЕНИЕ. Различают острое, подострое и первично-хроническое течение. Выделяют также 3 степени активности патологического процесса.

При III (высокой) степени активности возможно повышение температуры тела до фебрильной, ярко выраженные изменения кожи с очаговым или распространенным отеком, артралгии, диффузное поражение мышц с их уплотнением и болевым синдромом, явлениями дизартрии, афонии, дисфагии, значительным ограничением экскурсии грудной клетки. Висцеральные проявления болезни разнообразны, но строго обяза-

тельны. Отмечаются резкие изменения на электромиограмме (ЭМГ) в виде значительного снижения амплитуды колебаний, вплоть до «биоэлектрического молчания»; существенно повышается содержание сывороточных ферментов, а также креатинина крови (в 3—5 раз) и мочи, увеличивается СОЭ.

При II (умеренной) степени активности температура тела нормальная или субфебрильная, кожные изменения и поражение мышц менее тяжелые, отек тканей умеренный и имеет очаговый характер. Однако мышечная слабость и миалгии заметно ограничивают двигательную активность ребенка, отмечается дизартрия, преходящая дисфагия, артралгии и т.д. Могут наблюдаться изменения внутренних органов. Показатели ферментативной активности сыворотки крови, содержание креатинина в крови и моче, данные ЭМГ меньше, чем при III степени, отклоняются от нормы.

При I (минимальной) степени активности температура тела нормальная, наблюдается лишь неотчетливая эритема кожи верхних век и разгибательной поверхности суставов, а также мраморность, преимущественно в дистальных отделах рук и ног. Мышечная слабость выявляется лишь при нагрузке; органная патология скудная, вегетативные расстройства умеренные; отсутствуют умеренные изменения лабораторных показателей и ЭМГ.

Острое течение характеризуется в начальном периоде высокой активностью и быстрым развитием (за 3—6 недель) тяжелой полисистемной клинической картины заболевания.

Подострое течение отличается умеренной активностью и более медленным (в среднем за 7 месяцев) распространением поражений в органах.

Первично-хроническое течение характеризуется низкой активностью, поражением в основном кожи и мышц, нередко сопровождается кальцинозом.

Независимо от варианта течения у ряда больных дерматомиозитом после острого периода наступает длительная ремиссия, но иногда заболевание приобретает волнообразное или непрерывно рецидивирующее течение. В редких случаях остро или подостро развившийся процесс принимает «галопирующий» характер, не поддающийся комплексному лечению, и быстро завершается летальным исходом. Острое и подострое течение дерматомиозита может в дальнейшем, в среднем через 3 года, смениться хроническим с периодами ремиссий и обострений заболевания.

ДИАГНОСТИКА. Основными диагностическими критериями дерматомиозита у детей являются параорбитальная эритема (отсюда термин — «лиловая болезнь»), иногда с отеком («дерматомиозитные очки»), поражение кожи над разгибательными поверхностями суставов, нередко приводящие к атрофическим рубчикам, симметричное поражение скелетных мышц, преимущественно проксимальных групп (слабость, боль, отеки, гипотрофия), а также глоточных и гортанных мышц.

Дополнительными критериями служат температурная реакция неправильного типа, недомогание, анорексия, потеря массы тела, пойки-

лодермия, распространенные отеки кожи и подкожной жировой клетчатки, сосудистый стаз, некроз; поражение слизистых оболочек; сухожильно-мышечные контрактуры, артралгии; миокардит, поражение периферической и центральной нервной системы и др.

Важное значение в оценке активности дерматомиозита имеет повышение показателей лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, аминотрансфераз, альдолазы, гиперкреатинурия, увеличение СОЭ, диспротеинемия. Диагноз подтверждается данными ЭМГ и морфологического исследования кожи и мышц.

Официально принятых международных диагностических критериев дерматомиозита нет, но в педиатрической практике наиболее часто используют критерии (Boham, Person):

- 1) прогрессирующая слабость в симметричных отделах проксимальных мышц конечностей, не менее 1 месяца;
- 2) миалгии в течение 1 месяца при отсутствии нарушений чувствительности;
- 3) отношение концентрации креатина в моче к сумме концентраций креатина и креатинина в моче, превышающее 40%;
- 4) значительное повышение в крови уровня креатинфосфокиназы или трансаминазы при отсутствии других причин;
- 5) дегенеративные изменения мышечных волокон при биопсии.

Диагноз считается достоверным при наличии четырех признаков, вероятным — трех, возможным — двух признаков.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Следует проводить дифференциальный диагноз дерматомиозита с другими диффузными заболеваниями соединительной ткани. Эритема на лице в сочетании с лихорадкой, поражением суставов и различными висцеритами обуславливает исключение прежде всего СКВ, при которой кожные изменения имеют более яркий оттенок, в то время как для дерматомиозита характерна лиловая эритема. Волчаночный миозит более быстро поддается кортикостероидной терапии. СКВ свойственны такие изменения, как пенцитопения, наличие LE-клеток и АНФ в крови в высоких титрах, а активному дерматомиозиту — высокий уровень ферментов сыворотки крови, гиперкреатинурия.

Иногда ранние клинические признаки дерматомиозита (артралгии, полиартрит, поражение сердца в сочетании с лихорадкой) служат основанием для первичного диагноза ревматизма или РА. Однако лиловая эритема и поражение скелетных мышц (слабость, отеки, боль) помогают распознать дерматомиозит.

Наиболее сложен дифференциальный диагноз дерматомиозита и склеродермии без типичных кожных изменений. Следует помнить, что кальцинаты при ССД локализуются в основном в области пальцев рук и периартикулярно, а при дерматомиозите — преимущественно в мышцах; при ССД дисфагия обусловлена нарушением перистальтики, главным образом в нижних отделах пищевода, а при дерматомиозите она является следствием вовлечения в процесс мышц глотки и верхнего отдела пищевода; учитываются и другие особенности каждой из этих болезней.

Распространенный сосудистый стаз, язвенный процесс и некроз мягких тканей с последующим рубцеванием, а также наличие мышечной симптоматики нередко затрудняют дифференциальную диагностику дерматомиозита и узелкового периартериита у детей. Однако преимущественно дистальная локализация сосудистых изменений, данные реовазографии, наличие некроза и язвенного процесса, преобладание болевого синдрома, протекающего по типу каузалгического, над слабостью, отсутствие симптомов поражения дыхательных и глоточных мышц дают возможность отграничить это заболевание от дерматомиозита.

Высокая температура тела, головокружение, тошнота, рвота, глазодвигательные нарушения, слабость и ригидность затылочных мышц, быстро присоединяющиеся симптомы миогенного бульбарного паралича при остром дерматомиозите дают основание заподозрить острое инфекционное воспаление мозга и его оболочек — энцефалит, менингит, менингоэнцефалит. Для дифференциальной диагностики, кроме клинико-лабораторных данных, большое значение имеет исследование спинномозговой жидкости, при котором обычно не обнаруживаются отклонения в случаях дерматомиозита, а также результаты ЭМГ и морфологического исследования биоптата мышц. Следует помнить, что дерматомиозит может сопровождаться клинической картиной энцефалита, в основе которого лежит диффузный васкулит мозга как проявление основного процесса.

Оссифицирующий миозит (болезнь Мюнхмеймера) отличается от дерматомиозита постепенным нарастанием оссификатов сверху вниз (от затылка вдоль позвоночника и на конечности), без дерматита и висцеральных поражений.

ЛЕЧЕНИЕ. Индивидуальное, последовательное, его следует проводить с учетом возраста ребенка, особенностей течения заболевания и степени его активности. Основным терапевтическим средством являются кортикостероиды. Из них наиболее часто применяется преднизолон. Определение суточной дозы и метода введения прямо зависит от тяжести состояния ребенка и степени активности процесса. При I степени активности доза преднизолона в среднем составляет 0,5 мг, при II степени — 1 мг, при III степени — 1,5–2 мг на 1 кг массы тела в сутки. У больных с особенно тяжелым «галопирующим» течением дерматомиозита она может достигать 5 мг на 1 кг массы тела в сутки и более. При затруднении акта глотания преднизолон вводят внутримышечно и внутривенно. Однако следует помнить, что парентеральное введение гормонов обеспечивает более быстрый, но кратковременный эффект. Поэтому в подобных случаях суточную дозу препарата необходимо повысить и вводить дробно. Длительность применения максимальной подавляющей дозы в среднем составляет 1–2 месяца. По мере стихания активности патологического процесса суточную дозу преднизолона постепенно уменьшают под контролем клинико-лабораторных и инструментальных данных.

При интеркуррентном заболевании, стрессовой ситуации, а также в весенне-летний период темп снижения дозы кортикостероидов замедляется. Уровень поддерживающей дозы колеблется от 2,5 до 20 мг/сут,

полностью прием преднизолона прекращается осторожно, с учетом возможного развития синдрома отмены и активации процесса. Обычно длительность лечения кортикостероидами составляет не менее 2,5—3 лет при условии этапного наблюдения.

Побочные явления и осложнения, если они не угрожают жизни ребенка, не должны служить основанием для полного прекращения кортикостероидной терапии.

При наличии тяжелых, неуклонно прогрессирующих, стероидорезистентных форм дерматомиозита, а также осложнений при лечении, когда дальнейшее применение кортикостероидов невозможно (особенно в больших дозах), а необходимость активной иммунодепрессивной терапии сохраняется, применяют цитостатические средства. Препаратом выбора является метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, который назначают по 2,5—7,5 мг в течение 1—2 дней 1 раз в неделю на протяжении 1—3 месяцев. В дальнейшем дозу снижают до 1/2—1/3 первоначальной и применяют длительно, месяцами, в сочетании с поддерживающей дозой кортикостероидов. Однако в связи с тем, что у детей на фоне основного заболевания часто развиваются трофические нарушения и присоединяется вторичная инфекция, применение цитостатических средств ограничено. Кроме того, цитостатики могут вызвать угнетение гранулоцитопоза, поэтому необходим регулярный контроль за показателями периферической крови (1—2 раза в неделю).

В случаях миопатического синдрома применяют интенсивное лечение: пульс-терапию метилпреднизолоном (3 дня подряд по 750—1000 мг в зависимости от возраста) с последующим введением препарата парентерально или per os в средних дозах и (или) плазмаферез с замещением 200—500 мл плазмы осмотическими и коллоидными растворами, введением альбумина.

Плазмаферез можно использовать также при упорных вариантах болезни с явлением гормональной зависимости или малой чувствительности к кортикостероидам.

С целью повышения терапевтического эффекта в лечебный комплекс наряду с кортикостероидами вводится компламин (теоникол) в средних терапевтических дозах (0,15—0,3 г 2—3 раза в сутки в зависимости от возраста). Наиболее эффективно его действие (по данным реовазографии) проявляется при внутримышечном введении по 1—2 мл/сут в течение 10—15 дней с последующим применением внутрь.

Определенное место в терапии дерматомиозита занимают препараты 4-аминохолинолинового ряда, которые рекомендуются при снижении активности процесса (делагил, хлорохин по 0,125—0,5 г/сут или плаквенил по 0,2—0,8 г/сут в зависимости от возраста).

Показано также применение противовоспалительных средств: ацетилсалициловой кислоты, производных индола (индометацин, метиндол), дериватов фенилуксусной кислоты (бруфен).

В активной фазе заболевания при выраженном миопатическом синдроме патогенетически оправдано применение антихолинэстеразных средств (прозерин, оксазил, местинон). Эти препараты назначают в возрастной дозировке за 20 мин до еды ежедневно: прозерин — внутрь и

подкожно; местинон — внутрь, подкожно и внутримышечно, оксазил — внутрь) в течение 3—4 недель с повторением курса лечения через 20—25 дней. При умеренной и минимальной активности дерматомиозита показано лечение 1%-м раствором натрия аденозинтрифосфата (АТФ) в виде внутримышечных инъекций по 0,5—1 мл ежедневно в течение 25—30 дней (2—3 курса в год). В комплексе с АТФ рекомендуется прием глутаминовой кислоты в возрастной дозировке.

Для лечения кальциноза (умеренная и минимальная активность дерматомиозита) используют динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты ($\text{Ca}_2\text{ЭДТА}$ или трилон Б). Разовая доза препарата 0,25—1 г (5—20 мл 5%-го раствора). ЭДТА вводят капельно, внутривенно в 350—400 мл 5%-го раствора глюкозы; вливание проводят ежедневно в течение 5 дней с последующим 5-дневным интервалом, на курс — 15 вливаний (2—3 курса в год). Во время введения препарата может развиваться синдром тетании, что объясняется быстрым снижением уровня кальция в крови, поэтому вводить $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ следует медленно, не более 10—12 капель в минуту. В интервалах между введениями необходимо повторно определять уровень кальция в сыворотке крови и моче. Такое побочное действие препарата, как жжение на месте инфузии, предотвращается замедлением темпа вливания. Иногда может наблюдаться озноб, повышение температуры тела, что требует прекращения лечения. Возможны и другие осложнения: тромбофлебит, протеинурия, гематурия.

Необходимо применение курсов витаминов С, В₁, В₂, В₆. Назначают также витамины А и В₁₂, рутин, антигистаминные, антациды, обволакивающие и адсорбирующие ферменты, гипотензивные средства, сердечные гликозиды, транквилизаторы и другие препараты, влияющие на процессы тканевого обмена. Во время кортикостероидной терапии рекомендуются препараты кальция, вначале постоянно, а затем курсами.

При явлениях упорного дерматита эффективны дериваты кортизона в виде мази. При тяжелом язвенном процессе в коже и подкожной жировой клетчатке с реактивным воспалением используют антисептические средства, а также аппликации витаминов. Антибиотики (широкого спектра действия, желательно полусинтетические в сочетании с нистатином) назначают по показаниям.

В активной фазе дерматомиозита допустимо назначение лишь электрофореза с гипосенсибилизирующими средствами. Остальные физиотерапевтические процедуры, особенно при максимальной активности процесса, противопоказаны. Подводный душ-массаж, ионофорез с лидазой и ронидазой назначают больным с распространенными сухожильно-мышечными контрактурами с большой осторожностью в неактивной фазе болезни.

Лечебную гимнастику и массаж надо начинать очень рано (при уменьшении болевого синдрома) и проводить длительно. При стойких сухожильно-мышечных контрактурах показана механотерапия.

Большое внимание уделяется уходу за больными. Питание должно быть богато белком, витаминами, калием. При появлении первых признаков остеопороза ребенка укладывают на щит. С целью уменьшения нагрузки на позвоночник применяют фиксирующие корсеты. При тя-

желом поражении дыхательных и глоточных мышц необходимо постоянное наблюдение взрослых (врач, медицинская сестра, родители), питание осуществляют через зонд, периодически отсасывают мокроту из верхних дыхательных путей (возможна аспирация и рефлексорная остановка дыхания). Иногда больных переводят на управляемое аппаратное дыхание. Длительность постельного режима больного зависит от интенсивности болевого синдрома, мышечной слабости, характера изменений сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Однако следует избегать длительного пребывания ребенка в постели в связи с опасностью развития контрактур.

Важное место в процессе реабилитации занимает санаторно-курортное лечение в местных или климатических санаториях для пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата. Рекомендуется пролонгированное лечение (45—60 дней) больным с невысокой активностью процесса, наличием гипотрофии, контрактурами, кальцинатами, но без трофических расстройств и тяжелых висцеральных поражений. Используют радоновые и сернистые ванны, пелоидотерапию, массаж, ЛФК на фоне поддерживающей гормональной терапии.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Заболевания органов пищеварения относятся к группе наиболее часто встречаемых. Их распространенность в детском возрасте составляет 79,3 на 1000 детей. В Украине в последние годы распространенность заболеваний органов пищеварения составляет 39—41 на 1000 детей в возрасте 0—14 лет, а в структуре заболеваний они составляют до 60—65% всех болезней детского возраста.

В детском возрасте различают следующие классификационные группы заболеваний желудка.

I. Функциональные расстройства желудка.

1. Изменение секреторной функции.

2. Изменение моторной функции желудка (рефлюксы, пилороспазм, кардиальная недостаточность, кардиоспазм).

II. Органические заболевания.

1. Гастриты: а) острый гастрит; б) хронический гастрит: антральный, распространенный.

2. Язвенная болезнь с локализацией язвы в области тела, дна, антрального отдела желудка (или в двенадцатиперстной кишке).

III. Аномалии развития желудка (аномалия формы, положения, дивертикулы, пилоростеноз).

IV. Опухоли желудка.

V. Послеоперационные заболевания желудка.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЖЕЛУДКА

Функциональное расстройство желудка — это нарушение двигательной и/или секреторной функции, которое протекает с явлениями желудочной диспепсии и болевым синдромом, но при этом отсутствуют гастроскопические изменения слизистой оболочки, а выявляемые при морфологическом (особенно гистохимическом и электронно-микроскопическом) исследовании изменения чаще имеют обратимый характер.

Функциональное расстройство желудка (ФРЖ) является самостоятельным заболеванием или ранней стадией хронического гастродуоде-

нита и язвенной болезни. Принято считать, что нарушения функции желудка встречаются довольно часто. По данным ряда исследователей, более чем у трети больных с жалобами, встречающимися при заболеваниях пищеварительной системы, не удается выявить каких-либо болезней. В практической деятельности функциональные заболевания пищеварительного канала отмечаются у 18 из 1000 детей.

ЭТИОЛОГИЯ. Функциональные расстройства секреторной и двигательной функций желудка могут быть первичными и вторичными, а по происхождению — экзогенными и эндогенными. Экзогенные (чаще — первичные) функциональные расстройства желудка встречаются при алиментарных нарушениях: нерегулярный прием пищи, быстрая смена режима питания, быстрая еда и еда всухомятку, переедание, злоупотребление углеводами, жирами, грубой растительной клетчаткой, грибами, копченостями, специями. Недостаточное пережевывание пищи, употребление слишком горячей или холодной пищи, пищевая аллергия, чаще всего возникающая при употреблении яиц, молока, некоторых сортов рыбы, крабов, свинины, меда, шоколада, мандаринов, земляники, клубники, также могут быть причиной экзогенных функциональных расстройств желудка.

Эндогенные (чаще — вторичные) функциональные расстройства желудка возникают при заболеваниях других органов и систем: нервной, эндокринной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, кроветворной. Особенно часто причиной эндогенных функциональных расстройств желудка являются болезни органов пищеварения. Отмечено, что при заболеваниях кишечника (хронический энтероколит, дизентерия) желудочная секреция вначале усиливается, а затем резко снижается, сопровождаясь угнетением двигательной функции желудка. При хроническом холецистите снижаются как секреторная, так и двигательная функции желудка, вплоть до ахлоргидрии и гипотонии. Разнонаправленные изменения секреторной деятельности желудка наблюдаются при остром вирусном гепатите. Заболевания сердечно-сосудистой системы также нередко сопровождаются функциональными расстройствами желудка. Довольно часто возникают нарушения функции желудка при хроническом гломерулонефрите, даже без уремии, проявляющиеся желудочной диспепсией и болями в эпигастральной области, нарастающими при хронической почечной недостаточности. Снижение секреторной и двигательной функций желудка часто встречается при анемиях, дефиците железа. Болезни эндокринных органов также могут вызвать функциональные расстройства желудка.

ПАТОГЕНЕЗ. Обусловлен нарушениями периодической деятельности желудка вследствие раздражения баро- и хеморецепторов, плохо измельченной пищей, экстрактивными и токсическими веществами.

Ряд экзогенных факторов (ионизирующее излучение, ожоги), лекарственные препараты (ацетилсалициловая кислота, индометацин, кортикостероиды и др.) могут привести к возникновению функциональных расстройств желудка — кратковременной гиперхлоргидрии с последующим развитием секреторной недостаточности. В этих случаях возникновение функциональных расстройств желудка связано с не-

посредственным воздействием повреждающих агентов на слизистую оболочку желудка либо с их влиянием на регуляторные системы (кора головного мозга, гипоталамус, гипофиз, вегетативные центры, эндокринные органы). Выделение избыточного количества гастрина приводит вначале к желудочной гиперсекреции и гиперхлоргидрии, а с течением времени, если этиологический фактор не устраняется, — к истощению железистого аппарата желудка и возникновению гипохлоргидрии. Нарушается координированная деятельность сфинктеров желудка, способствующая перемешиванию пищи и контактному пищеварению.

Патогенез функциональных расстройств желудка при заболеваниях других органов и систем связан с висцеро-висцеральными рефлексам, а также с нарушением нейрогуморальной регуляции гастродуоденальной системы, обусловленным, в частности, повышением или понижением продукции гастроинтестинальных гормонов (гастрин, секретин, энтерогастрон и др.), гормонов эндокринных желез (инсулин, соматостатин, кальцитонин и т.п.) и других биологически активных веществ (простагландины Е и А). Ощелачивание желудочного сока при заболеваниях гепатобилиарной системы и кишечника может быть связано с регургитацией в желудок содержимого двенадцатиперстной кишки, содержащего желчь и секрет поджелудочной железы.

Нередко нарушения секреторной и двигательной функций желудка наблюдаются при функциональных и органических заболеваниях ЦНС: энцефалит, менингит, опухоли мозга, травмы черепа, истерия, вегетоневрозы. Нервно-психическое перенапряжение может привести к возникновению диспептических расстройств и более спастического характера в области живота.

Патогенез функциональных нарушений желудка при заболеваниях ЦНС и других изменениях нервно-психической сферы связан как с непосредственным участием ЦНС в реализации интерорецептивных влияний на желудок и двенадцатиперстную кишку, так и с включением в патологический процесс вегетативной нервной системы, гипоталамуса, гипофиза, надпочечников и других эндокринных органов через их гормоны. У больных данной категории четко прослеживается связь возникновения «желудочных жалоб» с психической травмой, стрессовой ситуацией, хроническим переутомлением.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Наиболее характерным признаком ФРЖ у детей является боль в подложечной области, в правом подреберье, около пупка (без четкой локализации). Кроме того, локализация боли может меняться в течение одного или нескольких дней и не быть связанной с приемом и характером пищи. Боль бывает постоянной, ноющей или давящей, а также острой, схваткообразной типа колик. Боль в подложечной области может сопровождаться ощущением тяжести, распираания, давления, особенно при вторичных расстройствах висцеро-висцеральных рефлекс, при заболеваниях других органов (кишечник, желчный пузырь и т.п.).

Антиперистальтические сокращения желудка, особенно при недостаточности кардии, приводят к регургитации кислого желудочного со-

держимого в пищевод, раздражению его нижнего отрезка, появлению изжоги, а при сильных сокращениях желудка — отрыжки воздухом, кислым, горьким. Возможна аэрофагия, при которой возникает очень громкая отрыжка. Возможно появление «тухлой» отрыжки при нарушении эвакуации пищи из желудка (пилороспазм, атония желудка, гастроптоз), когда вследствие гниения продуктов неполного распада белка образуется сероводород, попадающий в полость рта. При двигательных и секреторных расстройствах желудка может появиться тошнота вследствие раздражения блуждающего нерва, которая нередко сопровождается тяжестью и болью в подложечной области, слюнотечением, неприятным вкусом во рту, головокружением, общей слабостью.

При приеме большого объема пищи (особенно непривычной, но вполне доброкачественной) спустя несколько часов появляется чувство тяжести в подложечной области или боли в животе. Возникает обильная рвота, приносящая облегчение, боль исчезает. При пищевой аллергии спустя несколько минут после контакта пищевого аллергена со слизистой оболочкой желудка (вследствие реакции гиперчувствительности немедленного типа) усиливается перистальтика желудка, появляются спастические сокращения его и спазмы привратника, возникают антиперистальтические волны, болезненность при пальпации эпигастральной или пилорoduodenальной области. Все это сопровождается тошнотой, обильной саливацией, сильными болями в животе, резкой слабостью, побледнением, холодным потом, тахикардией, иногда головокружением и заканчивается рвотой, приносящей, как правило, облегчение.

Эндоскопически или рентгенологически вне приступа выявить изменения не удастся. При ФРЖ секреторная функция желудка и кислотная активность желудочного сока умеренно повышены, протеолитическая обычно не изменена или слегка повышена. Показатель щелочного компонента нормальный. При рентгенографии иногда выявляется кардиоспазм или пилорoduodenоспазм, ускоренная или замедленная эвакуация.

Клиника функциональных расстройств зависит от их характера. Так, при гиперхлоргидрии и повышенной двигательной функции желудка чаще наблюдают отрыжку кислым, изжогу, рвоту, нередко обильным кислым содержимым, выраженную боль, не имеющую определенной локализации, в сочетании с вегетативными расстройствами. Рентгенологическое исследование обнаруживает усиленную перистальтику желудка, спазм привратника, задержку эвакуации желудочного содержимого. При гастроскопии выявляют обильную секрецию, спастические сокращения желудка, повышение его тонуса, что приводит к частому срыгиванию вводимого воздуха.

При гипо- и ахлоргидрии доминируют анорексия, срыгивание пищи, отрыжка воздухом, горечь во рту, тошнота, иногда рвота с примесью желчи и слизи, ощущение тяжести и давящие тупые боли в подложечной области, чаще — сразу же после еды. Нередко присоединяются функциональные расстройства кишечника; появляется неустойчивый стул с преобладанием поносов. Язык обложен, отечен, с отпечатками зубов по краям, сглаженными сосочками, гиперемизованным кончиком, в кото-

ром ощущаются жжение и пощипывание. При рентгенологическом исследовании обнаруживают вялую перистальтику, гастроптоз, зияние привратника и быстрое опорожнение желудка, т.е. признаки снижения его тонуса. Иногда при значительном снижении тонуса желудка эвакуация замедляется. При гастроскопии слизистая оболочка без выраженных изменений, иногда бледновата, в желудке большое количество густой слизи; возможна примесь желчи.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Специфических маркеров функциональных расстройств желудка, равно как и других органов, не установлено. Боль в эпигастральной области и желудочная диспепсия возникают не только при функциональных расстройствах желудка, но и при других заболеваниях. Поэтому необходимо тщательно собирать анамнез с учетом предшествующих нарушений режима, количества и качества питания, нервно-психических и физических перегрузок, сопутствующих заболеваний.

Отсутствие четкой связи болевых ощущений в эпигастральной области и явлений желудочной диспепсии с приемом пищи, зависимость их от стрессовых ситуаций, волнений или обострения каких-либо заболеваний других органов и систем свидетельствуют в пользу функциональных расстройств желудка. Сочетание указанных жалоб с изменениями вегетативной нервной системы (потливость, тремор пальцев, век, кончика языка, стойкий разлитой красный или белый дермографизм, быстрое истощение брюшных и повышение сухожильных рефлексов) подтверждает высказанное предположение. При пальпации живота определяется болезненность, не имеющая четкой локализации. Она может быть в эпигастральной области, правом и левом подреберьях, вокруг пупка, в области поперечной ободочной кишки, иногда мигрируя у одного и того же больного. Возможно перкуторное и аускультативное изменение границ желудка при его атонии.

Изменение желудочной секреции не может служить достоверным критерием функциональных расстройств желудка, так как показатели секреции варьируют в довольно широких пределах и у здоровых лиц в зависимости от характера питания, типа нервной деятельности, условий окружающей среды; при функциональных расстройствах желудка возможна гетерохилия у одного и того же больного, что может быть дополнительным диагностическим критерием только при динамическом наблюдении в совокупности с другими признаками.

Достаточно информативным в диагностике функционального расстройства желудка является рентгенологический метод исследования, который позволяет выявить такие двигательные расстройства, как спастические сокращения или атония желудка, усиление или ослабление перистальтики, гастроптоз, заброс желудочного содержимого в пищевод и дуоденального — в желудок, кардиоспазм и недостаточность кардиального сфинктера, пилороспазм и атонию привратника.

Помогает диагностике и гастроскопия, при которой могут быть обнаружены утолщение складок неизменной слизистой оболочки за счет спастических сокращений, быстрое срыгивание вводимого воздуха, боли

в желудке и рвотные движения даже при введении небольшого его количества, гастроспазм вследствие раздражения блуждающего нерва, характеризующийся резкими схваткообразными болями в эпигастральной области, рвотой или срыгиванием содержимого желудка, вегетативными расстройствами (холодный липкий пот, бледность, брадикардия, гипотония). Фиброскопия дает возможность проведения интрагастральной тонометрии, регистрации гипотонии и дилатации желудка.

В случаях, когда ФРЖ возникает после приема обильного количества пищи, его необходимо дифференцировать от пищевой токсико-инфекции, которая развивается бурно, значительно нарушается общее состояние, повышается температура тела, появляется жидкий стул. В тяжелых случаях развиваются обезвоживание и токсикоз, наступают потеря сознания, бред, судороги. Заболевают обычно несколько детей. ФРЖ, сопровождающееся болями в животе и рвотой, следует дифференцировать от острых хирургических заболеваний: непроходимости кишечника, аппендицита, перитонита, крупозной пневмонии, глистной инвазии, мезаденита, менингита, дизентерии и др.

ЛЕЧЕНИЕ. Должно быть комплексным и включающим устранение причин заболевания. Основное внимание должно быть направлено на нормализацию режима питания, своевременное лечение заболеваний других органов и систем, исключение аллергенов, токсических влияний, лечебное питание.

При повышении функциональной активности желудка назначают варианты диеты № 1 в зависимости от выраженности гиперсекреторных расстройств. При функциональных расстройствах желудка гипо- и астенического типа назначают диету № 2. При сочетании секреторной недостаточности с хроническим холециститом назначается диета № 5.

При приеме большого объема пищи, сопровождающегося обильной рвотой, следует промыть желудок теплой кипяченой водой, 1%-м раствором натрия гидрокарбоната или вызвать рвоту путем надавливания на корень языка, дав предварительно 1/2—1—2 стакана теплой воды. Ребенка следует уложить в постель, согреть, дать теплый сладкий чай, положить грелку на живот. В первые 1—2 дня показана щадящая диета. При пищевой аллергии — немедленно исключить из питания пищевой аллерген, промыть желудок, дать солевое слабительное, антигистаминные препараты, симптоматические средства.

Из общеукрепляющих средств назначают прежде всего витамины, причем при гиперфункции желудка предпочтение следует отдавать витаминам В₆, В₂, С, а при гипофункции — В₁, Р, РР, В₁₂, фолиевой кислоте, при выраженной астении и кишечной дисфункции — в сочетании с назначением анаболических стероидов, белковых гидролизатов.

Нейро- и психотропные препараты воздействуют на нарушенную регуляцию функций гастродуоденальной системы, в том числе на корковые процессы, купируют болевой синдром. При гиперхлоргидрии и повышенной моторике желудка предпочтительнее назначать М-холинолитики периферического и прицельно-клеточного действия (метацин, гастропепин и др.), которые ингибируют желудочную секрецию, устра-

няют двигательные расстройства и, следовательно, болевые ощущения, а также другие антисекреторные средства — блокаторы H₂-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин), не поддающиеся коррекции М-холинолитиками и антацидами в сочетании с психотропными средствами. При понижении секреции и моторики целесообразно назначать кофеин, папаверин, эуфиллин, усиливающие образование цАМФ, при выраженной атонии — небольшие дозы прозерина. В известной мере стимулируют секрецию и тонус желудка препараты калия и кальция (панангин, хлорид калия, глюконат кальция).

Седативные средства назначают с учетом личностных особенностей и выраженности вегетативных сдвигов. При гиперфункции желудка применяют беллоид, белласпон, тазепам, элениум, седуксен, при гипофункции — валериану, рудотель, грандаксин.

Обязательным компонентом лечебных мероприятий должна быть психотерапия, которая у больных с невротическими нарушениями функций желудка является основным, а иногда и единственным методом лечения.

Выделение средств, влияющих на основные функции желудка, в определенной мере условно, поскольку нейро- и психотропные препараты оказывают подобное действие на функциональное состояние желудка. Так, для устранения дискинезии кардиального и пилорического сфинктеров желудка применяют мотилюм (домперидон), который, являясь антагонистом периферических и центральных допаминовых рецепторов, увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, оказывает противорвотное действие. Препарат назначают в виде суспензии из расчета 2,5—5 мл на 10 кг массы тела 3 раза в сутки. Можно применять также сульпирид (эглонил), ношпу, галидор и церукал (реглан, примперан, метоклопрамид). Но церукал следует назначать детям старше 3 лет и кратковременно, поскольку возможны побочные явления (головные боли, головокружение, усиление перистальтики кишечника и др.). При гиперсекреции и гиперхлоргидрии назначают антациды (викалин, окись магния, алмагель, фосфалюгель, маалокс, гелюсил) через 1—1,5 ч после еды. Ощелачивающее действие антацидов можно усилить, применяя их в сочетании с холинолитиками (при отсутствии гастроэзофагального и дуоденогастрального рефлюкса), которые, замедляя эвакуацию из желудка, удлиняют действие ощелачивающего фактора.

Заместительную терапию назначают больным с гипо- и астеническим типом функциональных расстройств желудка. К средствам этой группы относятся абомин, ацидин-пепсин, натуральный желудочный сок, препараты, содержащие панкреатические ферменты (креон, панкреатин, панзинорм, фестал, дигестал и др.), которые особенно показаны при явлениях кишечной диспепсии, панкреатической дисфункции. При сопутствующем хроническом холецистите целесообразно назначать желчегонные и противовоспалительные препараты (фламин, желчегонный чай, никодин и др.).

Из физиотерапевтических процедур при гиперфункции желудка эффективны согревающие компрессы, электрофорез с новокаином, папа-

верином, диатермия, грязевые аппликации, озокерит, парафин, хвойные ванны, общая гальванизация с бромом по Вермелю, гальванический воротник с хлоридом кальция по Щербаку. При гипофункции целесообразно назначать токи Бернара, амплипульстерапию, циркулярный душ, жемчужно-кислородные ванны.

Санаторно-курортное лечение показано в период ремиссии. В зависимости от типа функционального расстройства назначают соответствующий питьевой режим: при повышенной секреции минеральную воду (Боржоми, Смирновская, Славяновская, Ессентуки № 4, Ижевская, Арзни) рекомендуют в теплом виде, без газа, за 1,5–2 ч до еды; при пониженной комнатной температуры — за 30 мин до еды.

Больные с функциональными расстройствами желудка подлежат диспансерному наблюдению и периодическому осмотру 1–2 раза в год, так как при длительном течении этой патологии (более 2 лет) могут возникнуть глубокие деструктивные изменения слизистой оболочки желудка и развиваться либо хронический антрааьный гастрит с повышенной секреторной функцией (у больных с гипер- и нормостеническим типом), либо при гипо- и астеническом типе — хронический диффузный гастрит с секреторной недостаточностью. Кроме того, функциональное расстройство желудка нередко является начальной стадией гастрита и язвенной болезни. Своевременная диагностика способствует целенаправленному лечению, которое приводит к выздоровлению и профилактике хронических гастродуоденальных заболеваний.

ПРОФИЛАКТИКА. Состоит в своевременном лечении заболеваний! органов пищеварения и других систем, санации полости рта, соблюдении режима питания (регулярное питание, исключение еды всухомятку), употребления острых и богатых грубой растительной клетчаткой блюд. Соблюдение режима дня, утрення гимнастика, водные процедуры, ауто-тренинг (у детей старшего возраста) способствуют укреплению нервной системы и, следовательно, могут рассматриваться как меры профилактики функциональных расстройств желудка. Этому же способствует соблюдение диеты в течение 2–6 месяцев после острых инфекционных заболеваний (дизентерия, вирусный гепатит, сальмонеллез), нефрита, глистных и протозойных инвазий, операций, в первую очередь — на органах брюшной полости.

ОСТРЫЙ ГАСТРИТ

Острый гастрит — острый воспалительный процесс слизистой оболочки желудка в ответ на ее повреждение. Острый гастрит встречается в любом возрасте, и, как правило, можно проследить его связь с определенным этиологическим фактором. У детей старшего возраста встречается относительно редко. Особенностью данной нозологической формы является сочетание ранимости слизистой оболочки желудка и чрезвычайно большого количества факторов, приводящих к ее повреждению.

ЭТИОЛОГИЯ. К основным причинам острого гастрита неинфекционной этиологии следует отнести различные нарушения в приеме пищи: перегрузку желудка большим объемом непривычной, но вполне доброкачественной пищи, употребление большого количества незрелых ягод, незрелых яблок и других фруктов, копченостей, обильный прием очень холодной (мороженое) или горячей пищи. Кроме того, в качестве каузальных факторов острого экзогенного гастрита рассматриваются в первую очередь агенты, поступающие с пищей: термические, химические, механические. Употребление очень горячей, грубой, трудно перевариваемой пищи может привести к развитию острого гастрита. На слизистую оболочку неблагоприятно влияют специи: горчица, перец, уксус.

К числу важных причин, вызывающих воспалительный процесс в желудке и тонкой кишке (острый гастроэнтерит) и тяжелое общее состояние больного, относят употребление недоброкачественной пищи, инфицированной микроорганизмами, в первую очередь — стафилококками, шигеллами, сальмонеллами. В качестве этиологического фактора острого бактериального гастрита упоминают, особенно в последние годы, клебсиеллы, иерсинии.

В последнее десятилетие обсуждается значение *Helicobacter pylori* (НР) в этиологии заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Указанные микроорганизмы были обнаружены у 80% больных острым гастритом. Частота выявления НР у больных острым гастритом обусловлена частым применением эндоскопических исследований с прицельной гастробиопсией слизистой оболочки желудка, изучением желудочной секции с помощью зондов и рН-метров.

Широкое применение фармакологических препаратов в клинической практике и особенно длительный прием различных лекарств не могут не вызывать повреждения слизистой оболочки типа острого гастрита. Известна роль салицилатов (преимущественно ацетилсалициловой кислоты), других нестероидных противовоспалительных препаратов, вызывающих острый гастрит с эрозиями слизистой оболочки желудка, осложняющимися иногда тяжелыми кровотечениями. Лечебные дозы ацетилсалициловой кислоты и индометацина вызывают, согласно клинко-экспериментальным исследованиям, острые дистрофические изменения поверхностного эпителия желудка, что приводит к угнетению слизеобразования. Препарат нарушает микроциркуляцию слизистой оболочки желудка и способствует появлению в ней гиперемии и кровоизлияний. Подтверждено также повреждающее действие глюкокортикоидных препаратов на слизистую оболочку желудка.

Известны фармакологические препараты, оказывающие раздражающее и повреждающее действие на слизистую оболочку желудка: производные раувольфии (резерпин), антиметаболиты, в частности, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гистамин, соединения йода, бромиды, соли железа и калия. Не следует забывать о вредном действии на желудок сульфаниламидных препаратов и антибиотиков типа тетрациклина.

Вследствие случайного или преднамеренного попадания в желудок химических веществ может развиваться сильное раздражение или разрушение слизистой оболочки и даже стенки желудка и пищевода. Степень

повреждения слизистой оболочки пищевода и желудка зависит от характера, концентрации и количества ядовитого вещества, некоторое значение имеет наличие или отсутствие пищи в желудке. Изменения слизистой оболочки наблюдаются также после попадания внутрь соединений мышьяка, йода, фосфора, ацетона и многих других химических веществ. Действие химических веществ вызывает местное повреждение тканей, расстройства, связанные с их резорбцией, и явления шока. Как правило, концентрированные кислоты вызывают коагуляционный некроз в полости рта, стенке пищевода и желудка, а едкие щелочи — коликационный некроз тканей.

При воздействии аллергенов может развиваться аллергический гастрит. Желудок может быть органом, в котором проявляется аллергическая реакция на определенные пищевые продукты (шоколад, яйца, крабы, земляника, клубника). Наряду с симптомами острого гастрита или гастроэнтерита наблюдаются и другие аллергические проявления: ангионевротический отек, крапивница, цефалгия, приступы бронхиальной астмы. Иногда даже минимальное количество лекарств или пищи может вызвать картину аллергического гастрита.

ПАТОГЕНЕЗ. Вследствие перераздражения интерорецепторов желудка неадекватными пищевыми раздражителями наступает усиление секреции, спазм привратника и рвота. В случае отсутствия рвоты задержавшаяся пища подвергается брожению и гниению с образованием молочной, уксусной, масляной и других кислот и сероводорода. Иногда острый гастрит возникает вследствие приема некоторых лекарственных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, цитостатических средств и др.) или повторного поступления в организм пищевых аллергенов, к которым имеется индивидуальная чувствительность. Контакт пищевого аллергена со слизистой оболочкой желудка приводит к местной аллергической реакции и выбросу биологически активных веществ, вызывающих отек и гиперемия слизистой оболочки. Это сопровождается резким усилением секреции желудочного сока. Нередко одновременно имеются кожные аллергические реакции типа уртикарных высыпаний или ангионевротического отека, аллергический ринит, экзема или нейродермит, астматический бронхит или бронхиальная астма. В родословной имеются указания на аллергические заболевания.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина и течение острого гастрита зависят во многом от характера повреждающего агента, длительности его воздействия и реакции организма на него. Как правило, первые клинические симптомы появляются через 6—12 ч после воздействия патогенного фактора. На первый план выступают признаки желудочной диспепсии: снижение аппетита, ощущение неприятного вкуса во рту, чувство тяжести в подложечной области, боли в эпигастриальной области обычно умеренной интенсивности, слюнотечение, тошнота, отрыжка воздухом и пищей. Возникает рвота содержимым желудка с остатками непереваренной пищи и примесью слизи; рвотные массы обильные, имеют неприятный (кислый) запах. Иногда рвота повторяется, усиливается слабость, появляются головокружение и головная боль. В слу-

чае повторной рвоты примешивается желчь, и дети жалуются на горький вкус во рту. Общее состояние страдает незначительно или не нарушается совсем. После рвоты наступает, как правило, облегчение, все явления стихают, боль в животе затихает.

При осмотре ребенок бледен, кожа сухая, язык обложен серо-желтым налетом, ощущается неприятный запах изо рта. При пальпации живота определяется вздутие, чувствительность и некоторая болезненность в подложечной области, давление в эпигастральной области может усиливать тошноту.

При употреблении инфицированной пищи может быть кашицеобразный или жидкий стул несколько раз в день; отмечаются урчание и вздутие живота, может повыситься температура до субфебрильных и даже фебрильных цифр. Проявления острого гастроэнтерита наиболее выражены при инфицировании пищи сальмонеллами и стафилококками. У таких больных понос повторяется многократно, слабость прогрессирует, нарастает обезвоживание, а температура достигает 39° С и выше. Срочная госпитализация больных становится необходимой.

В анализе крови может отмечаться умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. В случае упорной рвоты и появления поноса повышается количество гемоглобина, эритроцитов, бикарбонатов плазмы, снижается содержание воды и хлоридов.

При пищевой аллергии в тяжелых случаях клиническая картина развивается по типу анафилактического энтерита либо анафилактического шока или энтероколита. Клиническими симптомами пищевой аллергии являются боли в животе, рвота, жидкий стул вскоре после приема пищи. В крови — эозинофилия. Аллергическую природу острого гастрита можно заподозрить на основании отягощенного аллергологического анамнеза, наличия других признаков пищевой аллергии.

При правильно проведенном лечении заболевание через 1—3 дня заканчивается выздоровлением. Свидетельством начинающегося обратного развития процесса служит появление аппетита и улучшение самочувствия.

Установление диагноза острого гастрита базируется в первую очередь на анамнестических данных: погрешности в диете и эпидемиологический анамнез (острый бактериальный гастрит нередко поражает группу детей). Некоторое значение имеют осмотр полости рта больного и определение запаха выдыхаемого яда. При отравлении соляной кислотой наблюдается некроз слизистой оболочки рта со струпом характерного белого цвета, при отравлении азотной кислотой — струп желтого цвета, серной кислотой — черного цвета. При отравлении щелочами — некроз слизистой оболочки полости рта с выраженным отеком и грязно-серо-коричневым налетом.

Определенную диагностическую ценность для установления характера острого гастрита имеют химическое и бактериологическое исследование рвотных масс и испражнений. В необходимых случаях проводят рентгенологическое исследование пищеварительного тракта, эндоскопические методы исследования. Изучение желудочной секреции позволяет судить о степени нарушения основных функций желудка.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости (аппендицит, холецистит, панкреатит) могут дебютировать рвотой, что не исключает острого гастрита. Клиническое течение, появление симптомов раздражения брюшины, изменение картины крови (нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево), повышение активности амилазы и трипсина в сыворотке крови позволяют достаточно быстро уточнить диагноз.

Кроме того, острый гастрит необходимо дифференцировать от пищевой токсикоинфекции, острых хирургических заболеваний (непроходимость кишечника, перитонит и др.), крупозной пневмонии, глистной инвазии, мезаденита, менингита, дизентерии и др.

ЛЕЧЕНИЕ. Зависит от состояния больного, причины и распространенности воспалительного процесса. Как правило, при остром гастрите достаточно удалить содержимое желудка, вызвав рвоту путем надавливания на корень языка. При этом целесообразно предварительно назначить ребенку обильное питье (2—4 стакана теплой воды). В некоторых случаях приходится промывать желудок. Промывают желудок теплой кипяченой водой, 1%-м раствором натрия гидрокарбоната или изотоническим (0,85%-м) раствором натрия хлорида. После промывания желудка рекомендуется дать солевое слабительное. Ребенка следует уложить в постель, согреть, напоить теплым сладким чаем, положить грелку на живот. Тепло уменьшает двигательные и секреторные нарушения желудка, успокаивает боль. В первые 1—2 дня показана щадящая диета малыми порциями каждые 3—4 ч: жидкие каши, кефир, кисели, желе. Затем диету расширяют: вводят творог, рыбное или мясное суфле, картофельное пюре, черствый хлеб. В ближайшие 2—3 недели желательно не употреблять сосиски, консервы, пряности, жирные блюда, пищу, богатую грубой клетчаткой.

В свете последних данных о роли НР в этиологии острого гастрита можно применять коллоидный субцитрат висмута (де-нол) по 1 таблетке 3 раза до еды и по 1 таблетке на ночь в сочетании с оксациллином (0,5 г) 4 раза в день в течение 10—14 дней.

Для лечения бактериальных острых гастритов и гастроэнтеритов применяют антибиотики (левомецетин, ампициллин, цефалексин) в соответствующих возрастных дозах.

В более тяжелых случаях с продолжающейся рвотой, нарастающим обезвоживанием и явлениями хлорпении следует внутривенно капельно вводить 200—300 мл 5%-го раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой и витаминами группы В, различные солевые растворы. В некоторых случаях вводят кардиотонические средства и вазоактивные препараты (кардиамин, кофеин, метазон, норадrenalин).

Лечение гастрита, возникшего в результате действия химических веществ (в первую очередь — концентрированных кислот и едких щелочей), заключается в устранении болей, возбуждения и явлений острой сосудистой недостаточности и удалении ядовитых веществ из желудка. Токсические вещества как можно быстрее должны быть удалены из желудка. Если нет противопоказаний, то в желудок вводят толстый зонд, желудочное содержимое удаляют и проводят промывание водой с 0,5%-м

раствором калия перманганата (или 1%-м раствором гидрокарбоната натрия, физиологическим раствором натрия хлорида) до тех пор, пока промывные воды не станут чистыми и не утратят запах химических веществ. Иногда больному через нос вводят тонкий желудочный зонд, смазанный вазелином, откачивают желудочное содержимое и промывают желудок. При промывании желудка можно применять теплое молоко с яичным белком и растительным маслом. В случае поражения слизистой оболочки крепкими кислотами вводят жженую магнезию с молоком, гидроксид алюминия. При попадании едких щелочей рекомендуют вводить в желудок соки цитрусовых, лимонную или уксусную кислоты (2—4 г в растворе).

ПРОФИЛАКТИКА. Предупреждение острого гастрита связано в первую очередь с выполнением правил санитарной гигиены и гигиены питания. Надзор за выполнением этих правил предотвращает пищевые отравления, вызывающие острые поражения желудка и кишечника. Особый контроль должен осуществляться за производством и реализацией молочных продуктов (творог, сметана, кефир, сливки), кондитерских изделий, мясных и рыбных блюд (колбаса, студень, фарш, паштет, пирожки с мясом). Необходимо обследование сотрудников, работающих в детских учреждениях, на предприятиях пищевой промышленности, в магазинах. Соблюдение правил питания, исключение из рациона недоброкачественной пищи, ограничение применения приправ, трудно перевариваемой и плохо переносимой пищи могут служить профилактикой острых повреждений слизистой оболочки желудка.

Целесообразно назначать минимальное количество лекарств при лечении различных заболеваний, отменять или временно прерывать курс лечения при диспептических явлениях, вводить препараты типа алмагеля и викалина для уменьшения функциональных и органических нарушений желудка и кишечника.

Следует проводить более тщательную обработку гастродуоденоскопов, зондов для рН-метрии, желудочного и дуоденального зондирования, гастробиопсийных щипцов.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

Хронический гастрит представляет собой длительно протекающее заболевание, характеризующееся хроническим воспалительным процессом слизистой оболочки желудка и постепенным развитием ряда ее морфологических изменений (увеличение ее круглоклеточной инфильтрации, нарушение регенерации эпителия желез с последующей постепенной атрофией эпителиальных клеток).

Судить в настоящее время об истинной распространенности хронического гастрита трудно. Это связано, во-первых, с относительной сложностью его точной диагностики, а во-вторых — с большой частотой малосимптомных форм заболевания, в связи с чем многие больные не

обращаются за медицинской помощью. Хронический гастрит наблюдается в виде изолированного заболевания у 10—15% детей с жалобами на боли в животе. При этом значение хронического гастрита определяется не только распространенностью, но и возможной связью его отдельных форм с такими заболеваниями, как дуоденит и язвенная болезнь.

ЭТИОЛОГИЯ. Этиологические факторы, способствующие возникновению хронического гастрита, принято делить на экзогенные и эндогенные. В первой группе основное место отводится алиментарным факторам: нерегулярному питанию, быстрому приему пищи и ее плохому пережевыванию, еде всухомятку, употреблению грубой пищи, а также различных маринадов, копченостей, острых приправ, специй (горчица, перец и др.), раздражающих слизистую оболочку желудка и увеличивающих секрецию соляной кислоты. Имеет значение также и употребление чрезмерно горячей пищи и напитков (чай, какао), способствующих термическому раздражению слизистой оболочки желудка.

В последнее десятилетие главное место среди этиологических факторов хронического гастрита во многих работах стали отводить микроорганизмам, обнаруженным в 1983 году В. Marshall и J. Warren в слизистой оболочке желудка у больных хроническим гастритом и отнесенных вначале к *Campylobacter pylori*, а затем, ввиду наличия существенных культуральных особенностей, выделенных в новый род *Helicobacter pylori* (НР). НР представляют собой изогнутые или спиралевидные, грамотрицательные бактерии, располагающиеся под пристеночной слизью на поверхности эпителиальных клеток в области межклеточных соединений, проникая иногда в глубь желез. НР обладают выраженной уреазной активностью и, осуществляя гидролиз мочевины, вызывают деградацию гликопротеинов желудочной слизи и способствуют повышению обратной диффузии H^+ через слизистую оболочку желудка. Кроме того, благодаря расщеплению мочевины вокруг микроба образуется слой CO_2 и аммиака, предупреждающий гибель микробов при контакте с соляной кислотой желудка. Высокая концентрация CO_2 также способствует быстрому росту бактерий. Эти микробы синтезируют супероксиддисмутазу и каталазу, которые тормозят фагоцитоз, и несколько разновидностей фосфолипаз, расщепляющих фосфолипиды слизистого барьера желудка.

В настоящее время НР рассматриваются как этиологический фактор возникновения и прогрессирования хронического гастрита типа В, возникающего первоначально в антральном отделе желудка и распространяющегося далее на фундальный отдел. Отмечена четкая зависимость между активностью хронического гастрита и выявляемостью НР в слизистой оболочке желудка. Выявляемость НР в биоптатах при обострении хронического гастрита составляет от 36 до 89%. Такой разброс данных связан с различным возрастом обследованных детей и разной информативностью используемых методик. Степень обсемененности у детей увеличивается с возрастом. Уже у новорожденных НР обнаруживаются у 5% детей, а к 13—15 годам инфицированность достигает 60—70%.

Инфекционная теория развития гастритов позволяет дать объяснение известным пикам заболеваемости в 3—4 и 7—8 лет, когда детей оформ-

ляют в детский сад и школу. Эти события резко расширяют сферу общения ребенка, что увеличивает риск инфекционного заражения, в том числе и геликобактериозом, поскольку наиболее достоверным считается орально-оральный путь заражения, непосредственный или через предметы, а также фекально-оральный.

Однако теория о ведущей роли геликобактериоза слизистой оболочки желудка в возникновении хронического гастрита встретила немало возражений. Как было установлено, НР обнаруживаются преимущественно при поверхностных формах хронического гастрита, тогда как при прогрессировании атрофических изменений (особенно слизистой оболочки фундального отдела желудка) с уменьшением секреции соляной кислоты выявляемость этих микроорганизмов резко снижается, а в ряде случаев (например при B_{12} -дефицитной анемии) они вообще не определяются.

НР не обнаруживаются и при значительном дуоденогастральном рефлюксе желчи, даже несмотря на наличие активного хронического гастрита. До сих пор неясно, являются ли НР первичным этиологическим агентом или же они заселяют уже измененную слизистую оболочку. Наконец, НР могут наблюдаться в слизистой оболочке желудка у совершенно здоровых детей, не вызывая никаких патологических изменений. Обсемененность НР «здоровых» детей составляет от 0 до 27%.

Множество факторов способствуют возникновению хронического гастрита токсической этиологии. В частности, лекарственный гастрит развивается при лечении некоторыми лекарственными средствами (салицилаты, сульфаниламиды, преднизолон, препараты наперстянки, хлорид калия, некоторые антибиотики, противотуберкулезные средства и др.), оказывающими неблагоприятное влияние на слизистую оболочку желудка.

Причины эндогенных гастритов связаны с теми или иными заболеваниями внутренних органов. Так, недостаточность надпочечников обуславливает возникновение тяжелых атрофических изменений слизистой оболочки желудка с резким падением секреции соляной кислоты. Эндогенный характер носит хронический гастрит, развивающийся у больных с железодефицитными анемиями и гиповитаминозом.

До сих пор распространенным остается термин «гипоксемический гастрит», которым принято называть поражения слизистой оболочки желудка у больных с недостаточностью кровообращения и функции внешнего дыхания (при пороках сердца и др.), однако выявляемые у таких больных изменения слизистой оболочки желудка носят характер не столько хронического воспаления, сколько дистрофии, обусловленной воздействием гипоксии.

Спорной остается и роль аллергических заболеваний в этиологии хронического гастрита. Участие пищевой аллергии в настоящее время считается доказанным лишь применительно к особой форме хронического гастрита — эозинофильному гастриту.

Кроме указанных причин, имеют также значение генетические факторы, в частности, наследственно обусловленная гиперхлоргидрия, пониженная резистентность слизистой оболочки к повреждающим воздействиям. Однако их конкретная роль в возникновении заболевания изучена

еще недостаточно. С полной уверенностью можно пока говорить лишь о значении наследственной предрасположенности к развитию атрофического гастрита у больных с V_{12} -дефицитной анемией.

Все перечисленные экзогенные и эндогенные этиологические факторы хронического гастрита, безусловно, имеют значение в происхождении конкретных случаев заболевания, но не объясняют широкой распространенности хронического гастрита среди детского населения.

ПАТОГЕНЕЗ. До сих пор продолжает оставаться не вполне ясным.

Достаточно детально изучены в настоящее время механизмы формирования гастрита типа А, которые предполагают снижение иммунологической реактивности, обычно наследственно обусловленной. Белковые структуры обкладочных клеток выполняют у таких больных роль антигенов, вызывающих инфильтрацию слизистой оболочки желудка лимфоцитами и плазматическими клетками, вырабатывающими антитела к обкладочным клеткам. Реакция антиген—антитело, происходящая на уровне обкладочных клеток, ведет к их преждевременному отмиранию и нарушению созревания новых обкладочных клеток, что приводит к тяжелой атрофии желез слизистой оболочки фундального отдела желудка.

При хроническом гастрите типа В, в отличие от гастрита типа А, иммунная реактивность организма остается нормальной, и антитела к обкладочным клеткам не образуются. Попытки объяснения патогенеза этой формы хронического гастрита привели к выделению различных патогенетических механизмов, каждый из которых, однако, получил противоречивую оценку.

Важное место в патогенезе хронического гастрита отводится, в частности, нарушению регенерации и трофики слизистой оболочки желудка. Хорошо известно, что слизистая оболочка желудка относится к числу наиболее быстро обновляющихся клеточных систем организма. В физиологических условиях клетки ее поверхностного эпителия слущиваются и вновь полностью регенерируют каждые 2—6 дней.

Под влиянием экзогенных факторов происходит механическое (термическое или химическое) повреждение слизистой оболочки желудка с дистрофией покровно-ямочного эпителия, развитием воспалительного процесса с последующим его распространением, постепенным развитием дистрофических процессов в клетках фундальных и пилорических желез, ослаблением муцинообразующей способности и снижением протекторной функции муцина. Слизистая оболочка на ранних стадиях хронического гастрита отвечает усилением регенерации покровно-ямочного эпителия желудка, пилорических и фундальных желез (так называемый «раздраженный желудок»), что проявляется усилением секреции соляной кислоты, пепсина и муцина.

Высокие регенераторные возможности слизистой оболочки желудка проявляются и в случаях воздействия на нее различных повреждающих веществ. При хроническом гастрите происходит торможение нормальной регенерации эпителиальных клеток желез слизистой оболочки, что со временем ведет к их атрофии и перестройке по кишечному и пилорическому типу.

Способность эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка к активной регенерации обеспечивается достаточным кровоснабжением. В этой связи у больных с гипоксемией слизистой оболочки желудка, обусловленной поражением сосудов подслизистого слоя желудка (например при сахарном диабете и др.), данный фактор может стать ведущим в развитии атрофических изменений слизистой оболочки желудка.

При метаболических нарушениях, вызванных длительной интоксикацией (при наличии длительных и тяжелых заболеваний) и нервно-рефлекторными воздействиями, происходят дистрофические и дегенеративные нарушения более «ранимых» обкладочных и главных фундальных желез с постепенным нарастанием атрофических процессов. Реализация интероцептивных связей осуществляется нейрогуморальным путем посредством интестинальных гормонов местного и общего действия, гормонов гипофиза и коры надпочечников с участием различных отделов нервной системы.

Определенную роль в патогенезе хронического гастрита играет нарушение желудочного слизиобразования. Желудочная слизь участвует в формировании защитного барьера слизистой оболочки желудка, предохраняющего эпителиальные клетки от повреждений. У больных хроническим атрофическим гастритом были обнаружены выраженные нарушения выработки различных компонентов желудочной слизи, обусловленные уменьшением массы слизиобразующих клеток. Однако сложность и недостаточная информативность методов изучения желудочного слизиобразования, а также возможность вторичного характера выявляемых нарушений не дают основания считать расстройства слизиобразования главным фактором развития хронического гастрита.

В последние годы высказывается мнение о патогенетической роли *Helicobacter pylori*. Считают, что он непосредственно влияет на эпителиоциты, вызывает иммунологические сдвиги в слизистой оболочке, результатом которых является воспаление и последующая атрофия эпителия.

Имеются указания на участие аутоиммунных механизмов, а также на снижение выработки фактора Т в клетках поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка, который, соединяясь с IgA, у здорового ребенка образует комплексы, способствующие защите от повреждения ферментами желудочного сока.

В качестве важного патогенетического фактора хронического гастрита некоторые авторы рассматривают дуоденогастральный рефлюкс желчи. Было показано, что желчные кислоты и лизолецитин, образующийся из лецитина желчи под действием фосфолипазы А панкреатического сока, при забросе в желудок оказывают цитолитическое действие на слизистую оболочку, вызывая разрушение липидных структур, дегенерацию желудочной слизи, высвобождение гистамина. Под действием желчных кислот и панкреатического сока возникает стойкая воспалительная реакция слизистой оболочки желудка, приводящая к развитию хронического антрального гастрита с дисплазией и метаплазией эпителия, выраженность которого коррелирует со степенью дуоденогастрального рефлюкса желчи.

Дискуссионным остается вопрос о значении кислотно-пептического фактора в патогенезе хронического гастрита. Все же у детей повышенный уровень кислотной продукции может обусловить развитие поверхностного антрального гастрита, сочетающегося, как правило, с выраженным воспалением слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что в литературе принято обычно обозначать термином «гастродуоденит».

Возможны и другие пути формирования хронического гастрита. Так, развитие хронического гастрита с атрофией желез слизистой оболочки фундального отдела у детей может быть обусловлено утратой физиологической стимуляции секреции соляной кислоты гастрином G-клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка. Подобный механизм может вступать в действие, если у больных вырабатываются антитела к эндогенному гастрину. У больных с длительным течением железодефицитной анемии возникновение атрофического гастрита и падение секреции соляной кислоты бывает связано с дефицитом железа.

Таким образом, точные механизмы начала хронического гастрита типа В остаются во многих случаях недостаточно ясными. Тем не менее, дальнейшее прогрессирование гастритических изменений происходит обычно однотипно. Локализуясь первоначально в антральном отделе, структурные изменения слизистой оболочки, соответствующие картине поверхностного гастрита, распространяются далее по направлению к фундальному отделу желудка, охватывая более обширные зоны (диффузный гастрит); они становятся более глубокими, приобретая атрофический характер и черты, не свойственные в обычных условиях эпителию данной области (метаплазия по кишечному и пилорическому типу).

КЛАССИФИКАЦИЯ. Общепризнанной классификации хронических гастритов в настоящее время не существует. Наиболее подробной и полной является классификация хронического гастрита, предложенная А.В. Мазуриным и А.М. Запрудновым, которая предусматривает его уточнение по происхождению, распространенности и локализации патологического процесса, характеру морфологических изменений в слизистой оболочке желудка и эндоскопической картине, особенностям желудочной секреции, а также указывает период заболевания (*табл. 70*).

Наиболее распространенной за рубежом является классификация хронического гастрита, предусматривающая выделение двух форм заболевания: хронического гастрита типа А и хронического гастрита типа В. Гастрит типа А представляет собой хронический гастрит фундального отдела желудка, характеризуется первичными атрофическими изменениями слизистой оболочки и связан с иммунологическими механизмами. При этом слизистая оболочка антрального отдела длительное время остается интактной, часто выявляется наследственная предрасположенность и циркуляция антител к париетальным клеткам. Указанный тип хронического гастрита встречается при анемии и некоторых аутоиммунных заболеваниях. Гастрит типа В представляет собой хронический гастрит антрального отдела желудка, который патогенетически не связан с иммунными механизмами и обусловлен преимущественно *Helicobacter pylori*.

Классификация хронического гастрита (А.В. Мазурин, А.М. Запруднов)

По происхождению	По распространенности и локализации	Период заболевания	Характер желудочной секреции	Морфологическая характеристика поражения желудка	
				эндоскопия	гистология
А. Первичный (экзогенный)	Очаговый а) антральный б) фундальный	Обострение	1. Повышенная 2. Нормальная 3. Пониженная	1. Поверхностный 2. Гипертрофический 3. Эрозивный 4. Атрофический	1. Поверхностный 2. С поражением желез без атрофии 3. Атрофический а) умеренно выраженный б) выраженный в) с явлениями перестройки слизистой оболочки
Б. Вторичный (эндогенный)	в) пилородуоденит Распространенный	Неполная ремиссия Полная ремиссия			

В дальнейшем была описана промежуточная форма хронического гастрита (тип АВ), которая включает в себя сочетанное поражение слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка и является, по мнению некоторых авторов, наиболее частой формой заболевания. Позднее данная классификация была дополнена еще одной формой хронического гастрита (тип С), представляющей собой поверхностный гастрит фундального отдела желудка у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы.

В 1990 году на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов (Сидней, Австралия) группой ученых из разных стран была предложена классификация хронического гастрита (табл. 71). Согласно этой классификации, при формулировке диагноза хронического гастрита учитываются топография поражения (антральный или фундальный гастрит, пангастрит), этиология гастрита (гастрит, ассоциированный с геликобактерной инфекцией; аутоиммунный гастрит, идиопатический гастрит, медикаментозный гастрит), а также его морфологический вариант (острый гастрит, хронический гастрит или особые формы гастрита). К особым формам гастрита в данной классификации отнесены гранулематозный гастрит (в том числе при болезни Крона, туберкулезе, саркоидозе), эозинофильный, лимфоцитарный и реактивный гастрит. В последнюю форму включается, в частности, и рефлюкс-гастрит.

При колонизации слизистой оболочки НР всегда выявляется гистологическая картина, характерная для воспаления, которое исчезает после ликвидации инфекции и прогрессирует, если инфицирование остается. Инфекция почти никогда не исчезает спонтанно, поэтому у

Обобщенная Сиднейская классификация гастритов

Тип	Топография	Морфология	Этиология
Острый	Гастрит	Воспаление	1. Микробная: гелико- бактер пилори и др.
Хронический	антрума	Активность	
Особые формы:	Гастрит тела	Атрофия	2. Немикробная: аутоиммунная, алко- гольная, пострезек- ционная, нестероид- ные противовоспали- тельные препараты, химические агенты
гранулематозный, эозинофильный, лимфоцитный, гипертрофический, реактивный	Гастрит антрума и тела (пангастрит)	Кишечная метаплазия Геликобак- тер пилори	
			3. Неизвестные фак- торы, в том числе микроорганизмы

Примечание.

1. Неспецифические и специфические морфологические признаки гастрита рассматриваются без оценки тяжести.

2. Степень тяжести: легкая, умеренная, тяжелая.

3. Другие причины встречаются крайне редко, а из известных преобладает НР, заражение которым ведет к развитию острого и хронического гастрита, в том числе с латентным течением

инфицированных пациентов хроническое активное воспаление слизистой оболочки остается на всю жизнь. Последствиями хронического гастрита, ассоциированного с НР, являются атрофия и кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина хронического гастрита отличается полиморфизмом и зависит от периода заболевания, распространенности и характера морфологических изменений. У большинства детей наблюдается поверхностный и гипертрофический гастрит; атрофический процесс, как правило, встречается реже. У детей значительно чаще поражается антральный отдел желудка (антральный гастрит). Ввиду того, что у детей значительно чаще встречается антральный гастрит (по сравнению с гастритом тела желудка), высказывают мнение о том, что распространенный гастрит, вероятно, начинается с изолированного антрального (очагового гастрита).

В клинике хронического гастрита выделяют три кардинальных синдрома: болевой (гастралгический), диспептический (верхний и нижний) и астеновегетативный.

При обострении наблюдаются боли в животе, связанные с приемом пищи. Боли возникают во время еды, сразу после нее или спустя 1—1,5 ч. Для фундального гастрита характерны преимущественно ранние боли, для антрального гастрита — поздние.

При хроническом антральном гастрите боли возникают через 1—1,5 ч после еды или натощак. В большинстве случаев они ноющие, умерен-

ные, иногда интенсивные и могут длиться от нескольких дней до 1,5–2 недель. Боли усиливаются при ходьбе, беге, в положении стоя и сопровождаются диспептическими расстройствами: отрыжкой, тошнотой, режé — изжогой и рвотой. Стул со склонностью к запорам. Нарушается общее состояние больных. Дети жалуются на слабость, быструю утомляемость, головную боль, иногда — на головокружение, снижение аппетита. При пальпации определяется локальное напряжение мышц брюшного пресса и местная болезненность в правой половине эпигастрия (в пилороантральной зоне) или у мечевидного отростка, иногда — в области пупка.

В дальнейшем у части больных антральным гастритом возникает дуоденальная или пилорическая язва, у других прогрессирует фундальный гастрит с постепенным снижением желудочной секреции. У больных антральным гастритом наблюдается повышение секреции кислого и щелочного компонентов с преобладанием кислого, значительное увеличение дебита соляной кислоты, понижение связывания кислого компонента щелочным, особенно натошак. Этим объясняется при антральном гастрите хороший лечебный эффект молока, слизистых супов и отрицательная реакция на жареную и копченую пищу.

Повышение секрето- и кислотообразующей функции желудка объясняют повреждением антрального депрессорного механизма. При этом дегрануляция G-клеток, продуцирующих гастрин, прекращается при более низких значениях pH в этой области, чем в норме. Возникшая гиперпродукция гастрина поддерживает гиперфункцию обкладочных клеток и стимулирует их митотическую активность, что ведет к гипертрофии слизистой оболочки. В случае атрофического процесса (что у детей бывает крайне редко) снижение депрессорного влияния антрального отдела, вероятно, обусловлено уменьшением В-клеток, которые располагаются в эпителии пилорических желез и секретируют соматостатин, тормозящий продукцию соляной кислоты.

Хронический фундальный гастрит характеризуется чувством тяжести, распираания после еды в области проекции желудка, тошнотой, отрыжкой воздухом. Боли в животе возникают также после еды. Они малоинтенсивные, тупые, локализуются в эпигастральной области. Отмечаются метеоризм, наклонность стула к послаблению. Пальпаторно определяется умеренная болезненность в верхней и средней третях расстояния между мечевидным отростком и пупком.

При распространенном гастрите (пангастрите) боли в эпигастральной области выражены слабо или умеренно. Боли тупые, чаще бывают после обильной еды или приема острой пищи. Пальпация эпигастральной области болезненна.

В Детском возрасте преобладают поверхностный гастрит и гастрит с поражением желез без атрофии. При наличии атрофического процесса последний обычно выражен умеренно, у детей, в отличие от взрослых, атрофический процесс встречается крайне редко. Характерно сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. Эрозивные гастриты встречаются у детей и протекают в виде язвopodobного и геморрагического. Для язвopodobного варианта характерны боли в животе (натошак, режé — ночные), тошнота, режé — изжога, отрыжка воздухом и рвота,

склонность к запорам. Геморрагический вариант эрозивного гастрита характеризуется множественными эрозиями на слизистой оболочке не только антрального отдела, но и тела желудка и его субкардиального отдела. У детей отмечаются боли в животе, диспептические явления, сильная слабость, отсутствие аппетита, похудание. Обращает на себя внимание бледность кожных покровов и слизистых оболочек, периодически — темный стул. Реакция Грегерсена положительная. При тяжелом течении возможна кровавая рвота.

Диагноз устанавливают на основании совокупности клинико-анамнестических данных и результатов дополнительного обследования (гастроскопия, внутрижелудочная рН-метрия, фракционное желудочное зондирование и др.).

К основным методам диагностики хронического гастрита в настоящее время относится фиброгастродуоденоскопия. Эндоскопически часто удается выявить ту или иную форму хронического гастрита (поверхностный, атрофический, гипертрофический), определить распространенность процесса, стадию заболевания (обострение, ремиссия). Предварительное введение некоторых красителей, различно окрашивающих нормальную и измененную слизистую оболочку желудка (хромогастроскопия), повышает точность эндоскопической диагностики. Но визуальная оценка состояния слизистой оболочки желудка не всегда совпадает с данными гистологического исследования ее биоптатов. В то же время роль гастроскопии при проведении дифференциальной диагностики хронического гастрита от язвенной болезни желудка остается незаменимой и в настоящее время. Наиболее точная диагностика той или иной формы хронического гастрита возможна при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка, полученных при фиброгастродуоденоскопии.

Рентгенологическое обследование у детей в связи с низкой информативностью и высокой дозой облучения не применяют.

В диагностике важна роль исследования желудочной секреции с помощью зондов и беззондовыми методами. Из зондовых методов наиболее информативна внутрижелудочная рН-метрия. Показатели интрагастрального рН повышаются при уменьшении желудочного кислото-выделения и снижаются при его увеличении.

Используется фракционное желудочное зондирование с применением раздражителей. Но опыт убеждает в нередких ошибочных результатах данного метода, связанных с методическими погрешностями при его проведении. Прежде всего, за 1—2 дня до исследования желательно, по возможности, отменить препараты, влияющие на желудочное кислото-выделение (например холинолитики). Желательно также не использовать слабые стимуляторы секреции соляной кислоты (капустный отвар, мясной бульон, кофеин), не устраняющие влияния субъективных факторов на желудочное кислото-выделение и дающие нередко неточные результаты. В качестве раздражителей рекомендуется применять гистамин в дозе 0,008 мг на 1 кг массы тела или пентагастрин в дозе 6 мкг на 1 кг массы тела.

Причинами неправильных результатов исследования кислотообразующей функции желудка у больных хроническим гастритом служат не

редкие ошибки в технике самого зондирования. Зонд, введенный в желудок, может занимать в нем неправильное положение (в пищеводе, своде желудка, двенадцатиперстной кишке). Слюну, обильно выделяющуюся при желудочном зондировании, больной должен сплевывать, а не заглатывать, поскольку содержащиеся в ней бикарбонаты нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока. Принимая во внимание возможность получения ошибочных результатов, фракционное желудочное зондирование необходимо, по возможности, проводить повторно.

Из беззондовых методов оценки кислотообразующей и ферментообразующей функции желудка у детей применяют ацидотест и определение пепсиногена в моче. Но, по возможности, следует отказаться от применения беззондовых методов определения уровня желудочного кислотовыделения, обладающих низкой чувствительностью и дающих лишь приблизительную (а порой и неправильную) оценку кислотообразующей функции желудка.

При распространенном хроническом гастрите без сопутствующего дуоденита кислотовыделение снижено во всех порциях желудочного содержимого по сравнению с кислотовыделением у здоровых детей. Чем ярче морфологические изменения в слизистой оболочке тела желудка, тем ниже кислотовыделение. Содержание пепсина в желудочном содержимом, слизистой оболочке желудка и в суточном количестве мочи обычно нормальное. У детей с выраженным атрофическим гастритом наблюдается снижение протеолитической активности желудочного сока. В копрограмме — многочисленные мышечные волокна с поперечной и продольной исчерченностью, расположенные группами.

При антральном гастрите обычно повышена кислотность как в базальном, так и в стимулированном секрете. Протеолитическая активность желудочного сока тоже повышена, особенно в период базальной секреции.

Для обнаружения НР в слизистой оболочке желудка используют ряд методов. К ним относится, в частности, микробиологический метод, представляющий собой выращивание колоний НР на специальных селективных средах с последующей окраской мазка по Граму и определением биохимических свойств бактерий, позволяющий определить чувствительность НР к различным антибактериальным препаратам. Морфологический метод выявления НР в биоптатах слизистой оболочки желудка, предусматривающий применение специальных окрасок (например, акридиновым оранжевым, красителем Гимзы, серебрением и т.д.), дает возможность определить степень обсеменения НР слизистой оболочки.

В диагностике геликобактерной инфекции широко используется биохимический метод, основанный на определении в биоптатах слизистой оболочки желудка уреазы — фермента, вырабатываемого НР в большом количестве. Этот метод используется, например, при проведении тестов экспресс-диагностики. Для обнаружения НР можно использовать также иммуноцитохимический метод с моноклональными антителами и радионуклидные методы, определяющие уреазную активность с помощью мочевины, меченной изотопами углерода ^{14}C или ^{13}C или изотопами азота ^{15}N . В последние годы большое распространение получили им-

мунологические методы диагностики НР, основанные на обнаружении у инфицированных больных антител к НР.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Клинические проявления, свойственные хроническому гастриту, могут наблюдаться и при других заболеваниях желудка (функциональных расстройствах двигательной и секреторной функций, язвенной болезни), поэтому установление диагноза хронического гастрита предполагает обязательное исключение перечисленных выше заболеваний. Данное обстоятельство требует проведения комплексного обследования больных с подозрением на хронический гастрит с тщательным анализом субъективных симптомов заболевания, исследованием кислотообразующей функции желудка, проведением рентгенологического, эндоскопического, а в необходимых случаях — и гистологического исследования слизистой оболочки желудка. При этом следует помнить, что обнаружение у больного той или иной формы хронического гастрита не исключает у него более серьезного заболевания желудка.

Важно также иметь в виду, что различные симптомы, наблюдаемые при хроническом гастрите, могут быть характерны для заболеваний пищевода, желчного пузыря, поджелудочной железы и др., с которыми хронический гастрит часто сочетается. Поэтому исследование лишь функционального и морфологического состояния желудка, пусть даже проведенное очень тщательно, при постановке диагноза хронического гастрита является совершенно недостаточным.

Гастрит следует дифференцировать от язвенной болезни с локализацией язвы в желудке и в двенадцатиперстной кишке, дуоденита, кишечного лямблиоза, кардиоспазма, дискинезии желчных путей, холецистопатий, глистной инвазии, хронического энтероколита.

ЛЕЧЕНИЕ. Должно быть дифференцированным, учитывающим прежде всего морфологический вариант заболевания и уровень кислотной продукции, а также комплексным. Оно должно включать создание оптимального общего режима, физического и нервно-психического покоя, диетотерапию, медикаментозные и немедикаментозные воздействия, санаторно-курортное лечение. При обострении хронического гастрита детей госпитализируют, но при соблюдении необходимых условий лечение можно проводить в амбулаторных условиях.

Важную роль в лечении больных, страдающих хроническим гастритом, играет диетическое питание. В период обострения заболевания, проявляющегося усилением болевых ощущений и диспептических расстройств, большое значение имеет принцип механического, химического и термического щажения. Питание должно быть дробным, 5—6-разовым, пища — умеренно горячей, тщательно механически обработанной. Из диеты исключают грубую растительную пищу, острые приправы, жирные и жареные блюда, копчености, маринады, кофе, экстрактивные вещества и пряности. Длительность диетического лечения определяется индивидуально. Более строгую диету, рекомендуемую в период обострения заболевания, назначают обычно на 1—2 месяца. Основные принципы той или иной диеты больные должны соблюдать в течение многих лет.

При назначении той или иной диеты необходимо в первую очередь учитывать состояние кислотообразующей функции желудка. При хроническом гастрите, протекающем с повышенной кислотностью и протеолитической активностью желудочного сока, целесообразно увеличить количество приемов пищи до 5–6 раз, назначить диету с достаточным содержанием белка в виде молотого отварного мяса, молока, творога, яиц и некоторым ограничением хлеба и соли. Частый прием пищи предотвращает неблагоприятное влияние желудочного сока на стенку пустого желудка. Через несколько дней диету постепенно расширяют за счет введения в рацион паровых котлет, запеканки, нежирных сортов колбасы, овощных и фруктовых пюре. Необходимо тщательно разжевывать пищу. Из пищевого рациона исключают продукты, возбуждающие секрецию соляной кислоты и оказывающие раздражающее действие на слизистую оболочку желудка: крепкие мясные, рыбные и грибные бульоны, жареную пищу, копчености и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), соленья и маринады, кофе, крепкий чай, газированные фруктовые воды.

При хроническом гастрите с секреторной недостаточностью назначается физиологически полноценная диета, которая должна содержать продукты, стимулирующие желудочное кислотовыделение и улучшающие аппетит, нередко сниженный у таких детей. С этой целью рекомендуются супы на обезжиренном рыбном или мясном бульоне, нежирные сорта мяса и рыбы, укроп, петрушка, вымоченная сельдь, черная икра. Больным разрешаются также черствый ржаной хлеб (при его хорошей переносимости), вареные, тушеные и запеченные овощи, рассыпчатые каши на воде или с добавлением молока, яйца всмятку, неострые сорта сыра, нежирная ветчина, фруктовые и овощные соки, в том числе сок из свежей капусты. Не рекомендуются продукты, требующие длительного переваривания в желудке, раздражающие его слизистую оболочку и усиливающие процессы брожения в кишечнике (жирные сорта мяса и рыбы, острые и соленые блюда, холодные напитки, свежий белый и черный хлеб, свежие сдобные изделия из теста, большое количество винограда).

В периоде обострения хронического гастрита с целью создания нервно-психического покоя и для купирования нередко имеющих у больных эмоциональной напряженности, чувства страха, бессонницы показаны седативные средства (бром, настойка и экстракт валерианы), а при резко выраженной эмоциональной лабильности — некоторые транквилизаторы (элениум, сибазон, реланиум, рудотель, мепробамат, триоксазин, седуксен).

При выраженном болевом синдроме назначают спазмолитические средства (папаверин, но-шпа, тифен), электрофорез с магния сульфатом, платифиллином, новокаином на эпигастральную область; по стихании обострения — парафиновые аппликации.

При болях можно одновременно со спазмолитиками применять бел-ласпон, беллоид, а при их недостаточной эффективности показано назначение холинолитиков периферического действия: метацина (по 0,01–0,015 мл на 1 кг массы тела 0,1%-го раствора подкожно или внутримышечно или по 0,02–0,04 мг на 1 кг массы тела 2–3 раза в день

внутри перед едой и на ночь), платифиллина гидротартрата (по 0,01—0,015 мг на 1 кг массы тела 0,2%-го раствора парентерально и по 0,01 мг на 1 кг массы тела 2—3 раза в день внутри до еды), пробантин по 1/2—1 таблетке 3 раза перед едой и на ночь.

При наличии рвоты, тошноты целесообразно присоединить мотилюм (домперидон), который, являясь антагонистом периферических и центральных допаминовых рецепторов, увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, оказывает противорвотное действие. Под его влиянием купируется тошнота и другие диспептические симптомы. Препарат назначают в виде суспензии из расчета 2,5—5 мл на 10 кг массы тела 3 раза в сутки. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому практически не вызывает, в отличие от метоклопрамида (церукала), экстрапирамидных расстройств.

В некоторых случаях (при тошноте, рвоте, невротических состояниях, сопровождающихся заторможенностью) может применяться эглонил (сульпирид), который назначают внутри в виде раствора в дозе 5—10 мг на 1 кг массы тела в сутки в 4 приема. Препарат обладает противорвотным, цитопротективным и регулирующим влиянием на ЦНС.

Можно также применять метоклопрамид (церукал, реглан по 0,5—1,0 мг на 1 кг массы тела в сутки) перед едой. Он нормализует моторику желудка, снимает спазм, не влияет на секреторные процессы, но церукал следует применять детям старше 3 лет и кратковременно, поскольку возможны побочные явления (головные боли, головокружение, усиление перистальтики кишечника и др.)

С учетом различных побочных эффектов атропина (тахикардия, нарушение аккомодации, расстройства мочеиспускания) более предпочтительным в настоящее время является применение гастроцепина (по 2—3 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день до еды), избирательно блокирующего М₁-холинорецепторы слизистой оболочки желудка и не оказывающего выраженных побочных действий.

Больным, страдающим хроническим гастритом с повышенной секрецией соляной кислоты, показано назначение антацидных, адсорбирующих и обволакивающих препаратов. Антацидные препараты нейтрализуют соляную кислоту в желудке путем снижения концентрации свободных ионов водорода. Вследствие повышения pH желудочного содержимого создаются условия, уменьшающие активность пепсина. Среди двух групп антацидов — всасывающихся (натрия гидрокарбонат, магния карбонат, кальция карбонат) и невсасывающихся — предпочтение отдается последним. В зависимости от содержания катионов металлов антациды подразделяются на препараты алюминия (алюминия гидроксид, алфогель, фосфалюгель и др.), висмута (де-нол), магния (магния карбонат) и кальция. Наиболее широкое применение нашли комбинированные препараты. Это лекарственные препараты, сочетающие алюминий и магний (алмагель, алуомаг, анацид, гастал, гелюзил, маалокс, протаб и др.), алюминий и натрия карбонат (алуагастрин), алюминий и кремний (гастролюгель, топалкан), магний, кальция карбонат и натрия гидрокарбонат (кальмагин).

Алюминийсодержащие препараты стимулируют выделение простагландинов, адсорбируют желчные кислоты, а препараты магния способствуют секреции слизи, что обеспечивает повышение резистентности слизистой оболочки желудка. Однако длительное и бесконтрольное применение антацидных средств может привести к побочным эффектам. Соли алюминия и кальция вызывают запор, соли магния — понос.

При гиперацидном состоянии применяют антацидные препараты в течение 2—4 недель через 30—40 мин после еды и перед ночным сном. При наличии болевого синдрома назначают алмагель А (содержит дополнительно анестезин) до исчезновения болей (обычно 5—7 дней), с последующим переходом на алмагель. Назначают детям до 10 лет по 1 чайной (дозировочной) ложке 3—4 раза в день. При повышенной пепсиногенной активности применяют фосфалюгель (алфогел, гелфос) по 1 пакету 2—3 раза в день через 1—1,5 ч после еды, запивая небольшим количеством воды.

При хроническом гастрите со сниженной секреторной функцией желудка назначают препараты, усиливающие секрецию соляной кислоты: сок подорожника (по 5—15 мл 2—3 раза в день за 30 мин до еды), плантаглоцид (по 0,5—1 г 2—3 раза в день перед приемом пищи), различные горечи (настойка травы горькой полыни, настой корня одуванчика и т.д.).

Кроме того, при угнетении кислото- и ферментообразующей функции приходится прибегать к заместительной терапии. Назначают натуральный желудочный сок (по 1—2 чайные или столовые ложки во время еды), ацидин-пепсин или бетацид (по 1 таблетке 3 раза в день), содержащие пепсин и ацидин (бетаин гидрохлорид), выделяющий в желудке свободную соляную кислоту, а также препараты, приготовленные из слизистой оболочки желудка телят или свиней и содержащие протеолитические ферменты: пепсидил (по 1—2 столовые ложки 3 раза в день) и абомин (по 1 таблетке 3 раза в день во время еды).

С целью заместительной терапии применяют и полиферментные препараты: панкреатин, панкреаль, креон, фестал, дигестал, панзинорм, панкурмен, мезим-форте и др., содержащие набор различных ферментов поджелудочной железы и экстракт желчи и назначаемые по 1/2—1 драже 2—3 раза в день во время еды. После исчезновения проявлений синдрома недостаточного пищеварения и всасывания доза заместительных ферментных препаратов может быть уменьшена; при хорошем самочувствии и отсутствии диспептических явлений они могут быть отменены вообще.

При выраженном метеоризме хороший эффект оказывают настой цветков ромашки (или препарат из цветков ромашки — ромазулон), настоек, приготовленный из специального ветрогонного сбора.

Для активации регенераторных процессов в слизистой оболочке желудка показан гастрофарм, обладающий к тому же антацидными свойствами и нормализующим эффектом при наличии дисбактериоза, назначают детям по 1—2 таблетки внутрь 3 раза в день за 30 мин до еды. Таблетки необходимо растолочь и размешать в 40—50 мл кипяченой воды. Курс лечения 30 дней.

При хроническом гастрите, особенно эрозивном, оправдано использование цитопротективных препаратов (в течение 2—3 недель), повышающих устойчивость слизистой оболочки желудка. С этой целью применяют обычно сукралфат (антепсин, вентер), назначаемый по 1 таблетке 3—4 раза в день за 30 мин — 1 ч до еды, а также коллоидный субцитрат висмута (де-нол), назначаемый по 1 таблетке 2—3 раза в день за 30 мин — 1 ч до еды или через 2 ч после приема пищи. Интерес к применению де-нола при хроническом гастрите определяется, кроме того, его способностью угнетать жизнедеятельность НР в слизистой оболочке желудка.

При хроническом гастрите для уничтожения НР в слизистой оболочке желудка наиболее оптимальным в настоящее время считается комбинированное применение де-нола, назначаемого в суточной дозе 480 мг (4 таблетки) в течение 14—28 дней, амоксициллина (по 500 мг 3 раза в день в течение 7—14 дней) и метронидазола (по 250 мг 3 раза в день в течение 7—10 дней). Такое комбинированное лечение позволяет уничтожить НР в слизистой оболочке желудка у более чем 90% больных. Одновременно улучшается их самочувствие, выявляется положительная эндоскопическая динамика и уменьшаются гистологические признаки активности хронического гастрита.

Астеничным детям и больным с плохим аппетитом, а также при эрозивных процессах дают апилак, АТФ, комплекс витаминов А, В_р В₆, В₁₂, С, метацил или пентоксил.

После выписки из стационара больные наблюдаются детским гастроэнтерологом и нуждаются в противорецидивном лечении (обычно весной и осенью).

В период ремиссии показано санаторно-курортное лечение (Миргород, Трускавец, Моршин, Железноводск), обычно спустя 3 месяца после периода обострения.

При хроническом гастрите с сохраненной и повышенной секрецией соляной кислоты рекомендуются гидрокарбонатные минеральные воды, назначаемые через 1—1,5 ч после еды, при хроническом гастрите с пониженной секреторной функцией желудка — хлоридные, натриевые, гидрокарбонатно-хлоридные минеральные воды, которые принимают за 15—20 мин до приема пищи по 3—4 мл на 1 кг 2—3 раза в день в течение 3—4 недель. Используют дегазированные минеральные воды слабой минерализации в теплом виде при нормальной и сниженной кислотности (Миргородская, Ессентуки № 4, Славяновская, Арзни), а при гиперацидозе рекомендуется Ессентуки № 20, Боржоми. В промежутках между курсами медикаментозной терапии назначают фитотерапию. При хроническом гастрите с нормальной или повышенной секреторной функцией желудка показаны настои и отвары ромашки, зверобоя, тысячелистника, чистотела, при хроническом гастрите с секреторной недостаточностью — препараты полыни, шалфея, подорожника, рябины, календулы.

ПРОФИЛАКТИКА. Предупреждение возникновения и прогрессирования хронического гастрита включает в себя соблюдение правильного режима питания, проведение своевременной санации полости рта, выявление и лечение других заболеваний органов пищеварения. Боль-

ные хроническим гастритом должны находиться под диспансерным наблюдением детского гастроэнтеролога с проведением 1–2 раза в год эндоскопического контроля, а весной и осенью — курсов противорецидивного лечения.

ХРОНИЧЕСКИЙ ДУОДЕНИТ. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРОДУОДЕНИТ

Хронический дуоденит (гастродуоденит) — заболевание, характеризующееся хроническим воспалительным процессом в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (и желудке).

ЭТИОЛОГИЯ. В этиологии заболевания имеют значение нарушения режима питания и режима жизни, расстройство нервно-эндокринной регуляции функции желудка и двенадцатиперстной кишки, в результате чего нарушаются моторная функция привратника и дуоденум. Кислое содержимое желудка постоянно забрасывается в двенадцатиперстную кишку. У большинства детей хронический дуоденит и функциональные изменения двенадцатиперстной кишки развиваются в виде сочетанной патологии с заболеваниями других органов пищеварительного тракта, особенно — желудка (гастродуоденит, пилородуоденит). Нередко при поражении двенадцатиперстной кишки у больных выявляют лямблиоз, гельминтоз, заболевания желчевыделительной системы, хронический панкреатит. Определенное значение имеет наследственная предрасположенность. Распространенность хронического дуоденита у детей, родители которых имеют заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, в 7,5 раза больше.

ПАТОГЕНЕЗ. Ведущее звено в патогенезе хронического гастродуоденита — непосредственное раздражение баро- и хеморецепторов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки грубой пищей, экстрактивными веществами, лекарственными средствами и др., в результате чего происходят избыточное выделение ацетилхолина, гистамина, гастрина, повышение секреторной активности желудка. Имеют значение нервно-рефлекторные влияния, гипоксия тканей, нарушение координации деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки, аутоиммунные процессы и др. Как результат перенапряжения функций желудка и двенадцатиперстной кишки развивается воспалительная реакция. При этом возникает перестройка железистого аппарата, развиваются секреторно-трофические (дистрофические, деструктивные) изменения слизистой оболочки. Нарушается полостное и мембранное пищеварение, изменяется состав микробной флоры.

КЛАССИФИКАЦИЯ хронического поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (гастродуоденита) приведена в таблице 72.

Классификация хронического гастродуоденита (А.В. Мазурин, А.М. Запруднов)

По происхождению	По распространенности	Период заболевания	Характер желудочной секреции	Морфологические формы гастродуоденита	
				эндоскопия	гистология
А. Первичный	<i>Гастрит:</i> 1. Ограниченный	1. Обострение	1. Повышенная	1. Поверхностный	1. Поверхностный
Б. Вторичный	а) антральный б) фундальный 2. Распространенный (пангастрит) <i>Дуоденит:</i> а) ограниченный (бульбит) б) распространенный	2. Неполная ремиссия 3. Полная клиническая ремиссия 4. Клинико-эндоскопически-морфологическая ремиссия (выздоровление)	2. Нормальная 3. Пониженная	2. Гипергрозический 3. Эрозивный 4. Геморрагический 5. Субатрофический В. Смешанный	2. Диффузный: а) без атрофии б) субатрофический в) атрофический

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Среди жалоб ведущее место при дуодените занимают боли в животе. Они носят упорный характер и появляются до приема пищи, вечером и редко — ночью. Боли локализуются в правом подреберье. Последнее объясняется нередкой заинтересованностью билиарной системы. Почти у всех детей наблюдается тошнота, иногда изжога (чаще — при сочетании дуоденита с поражением желудка), склонность к запорам, быстрая утомляемость, адинамия, головная боль, головокружение, нарушение сна, локальный гипергидроз. Последние симптомы являются следствием дуоденальной интоксикации. Почти у половины детей питание понижено, имеются симптомы гиповитаминоза. При функциональных изменениях слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки болевой симптом менее выражен, пальпаторно болезненность определяется преимущественно в области правого подреберья, диспептические явления отсутствуют или выражены незначительно, общее состояние не нарушается.

При гастродуодените в период обострения болевой синдром обычно выражен сильно. Боли чаще поздние, возникают натощак (или часа через два после еды) и редко — ночью. При выраженных изменениях в желудке (при распространенном гастрите) наблюдается сочетание поздних болей с ранними (во время еды или сразу после приема пищи). Ввиду тесных анатомо-физиологических связей дуоденит и гастродуоденит сопровождаются дискинетическими расстройствами желчевыводящей сис-

темы, что проявляется положительными «пузырными» симптомами (Ортнера, Мерфи, Кера и др.). Нередко выявляют функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Непрерывное фракционное дуоденальное зондирование при дуодените свидетельствует о наличии спазма привратника — зонд длительное время не проходит в двенадцатиперстную кишку. Введение магния сульфата при зондировании сопровождается сильной болью, тошнотой, иногда рвотой, обратным вытеканием через зонд раздражителя за счет рефлюкс-бульбита или дуоденоспазма.

Фракционное непрерывное дуоденальное зондирование выявляет различные нарушения моторно-эвакуаторной функции желчевыводящей системы (дистония сфинктера Одди и пузырного протока, гипертония, гиперкинезия или гипотония желчного пузыря). При непрерывном фракционном желудочном зондировании у детей с дуоденитом и гастродуоденитом выявляются значительные нарушения секреторной, кислото- и ферментообразующей функции желудка.

Решающим в распознавании дуоденита и гастродуоденита являются фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией.

При невозможности эндоскопии проводят рентгенологическое исследование, с помощью которого выявляют аномалии развития, двигательные расстройства двенадцатиперстной кишки, деформацию ее рельефа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Дифференциация хронического дуоденита от хронического гастрита и язвенной болезни представляет собой большие трудности. Болевой синдром при язвенной болезни выражен сильнее, чем при хроническом гастродуодените, носит отчетливо «голодный» или ночной характер. Ацидопептическая активность желудочного содержимого при дуоденальной язве выше, чем при хроническом дуодените. Окончательно подтверждает язвенную болезнь обнаружение язвы эндоскопически или симптома «ниши» рентгенологически.

Хронический дуоденит от хронического гастродуоденита позволяют дифференцировать результаты эндоскопии и непрерывного фракционного желудочного зондирования. Хронический дуоденит и гастродуоденит необходимо также дифференцировать от холецистита, глистной инвазии, лямблиоза, панкреатита, острого аппендицита при атипичном расположении червеобразного отростка, нефролитиаза, пиелонефрита, врожденных аномалий развития кишечника и брыжейки, мезаденита, узелкового периартериита, дивертикулита двенадцатиперстной кишки, мегадуоденума, опухолей и спаек в брюшной полости.

ЛЕЧЕНИЕ. Больной в фазе обострения должен быть госпитализирован. Обычно назначают стол № 5, молоко, творог, яйца в сочетании с витаминами группы В и А. При высокой пептической активности пиродоксин применять нельзя. При повышенной секреторной активности — антацидные препараты, по показаниям — спазмолитические средства, репаранты, физиотерапевтические процедуры.

Показано санаторно-курортное лечение, желательно в местных санаториях гастроэнтерологического профиля".

В течение первого квартала после выписки из стационара ребенка осматривают ежемесячно, затем 1 раз в 3—6 месяцев. В период обострения проводится лекарственно-диетическое лечение. С целью профилактики обострения весной и осенью целесообразно проводить противорецидивные курсы терапии, указанной выше, а также лечение сопутствующих заболеваний и пищевой аллергии.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Язвенная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся дефектом участка слизистой оболочки и формированием язвы в желудке и/или в двенадцатиперстной кишке.

Наряду с язвенной болезнью как самостоятельной нозологической формой в настоящее время принято выделять вторичные, симптоматические язвы и гастродуоденальные язвы, возникающие при воздействии известного этиологического фактора — стресса, нарушения местного и регионарного кровообращения, приема нестероидных противовоспалительных средств и др. Считают, что название «язвенная болезнь» следует пока сохранить для язв желудка и двенадцатиперстной кишки, происхождение которых остается неизвестным.

Язвенная болезнь широко распространена во всех странах мира. Ее распространенность среди детей и подростков колеблется от 0,7 до 6,1%, а в структуре гастроэнтерологических заболеваний детского возраста частота язвенной болезни составляет от 1,7 до 16%. Заболеванию наиболее подвержены дети школьного возраста 7—14 лет, причем одинаково часто болеют и девочки, и мальчики, а среди детей старшего школьного возраста (14—15 лет) чаще мальчики.

Язвенные поражения в основном (85%) локализуются на передней или задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, и лишь у 15% отмечаются внелуковичные язвы. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречается в 3—4 раза чаще, чем язвенная болезнь желудка.

ЭТИОЛОГИЯ. В настоящее время принято считать, что язвенная болезнь является полиэтиологическим заболеванием. Все известные этиологические факторы можно разделить на две основные группы: predisposing (или способствующие) развитию заболевания и реализующие возникновение, или рецидивы язвенной болезни.

Среди predisposing факторов важнейшее место занимает наследственная предрасположенность. Частота наследственной отягощенности, по данным литературы, у больных язвенной болезнью составляет до 50%. При специальном генетическом обследовании было отмечено, что распространенность язвенной болезни у родственников пробандов оказалась в 5—10 раз выше, чем у родственников здоровых детей. Другим доказательством значения наследственной отягощенности может служить конкордантность возникновения и идентичность локализации язвенной болезни у монозиготных близнецов.

В настоящее время выделен ряд конкретных генетических факторов, обуславливающих наследственное предрасположение к язвенной болезни. К доказательным генетическим факторам относят показатели максимальной секреции соляной кислоты, содержание пепсиногена-I в сыворотке крови, повышение высвобождения гастрина в ответ на еду. В число факторов, предположительно имеющих наследственную основу, включают содержание пепсиногена-II в сыворотке крови; некоторые отклонения в процессах секреции соляной кислоты (увеличение выброса ее после еды, повышение чувствительности обкладочных клеток к гастрину, нарушение механизма обратной связи между выработкой соляной кислоты и освобождением гастрина); расстройства моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки (быстрое опорожнение желудка, дуоденогастральный рефлюкс); снижение активности фермента альфа-1-антитрипсина; содержание адреналина в плазме и ацетилхолинэстеразы в сыворотке крови и эритроцитах; нарушение выработки иммуноглобулина А; характер слюновыделения в ответ на лимонную кислоту; морфологические изменения слизистой оболочки (гастрит, дуоденит).

В ряду генетически обусловленных факторов язвенной болезни существенное место отводится групповой специфичности крови (0(1)), ее резус-принадлежности (Rh^+), способности секретировать антигены системы АВН, выявление HLA-антигена гистосовместимости B_{55} , B_{15} , B_{35} , нарушение синтеза IgA.

Кроме того, выделяют и другие генетические маркеры предрасположенности к язвенной болезни: отсутствие кишечного компонента и снижение индекса В щелочной фосфатазы, отсутствие 3-й фракции холинэстеразы, способность ощущения вкуса фенилтиокарбамида.

Следует также учитывать, что наследуются определенный тип высшей нервной деятельности, особенности личности, антропологические особенности, предрасполагающие к развитию заболевания. Так, среди больных язвенной болезнью отмечается преобладание лиц с инертностью тормозного и возбуждательного процессов, а также слабым типом высшей нервной деятельности. При изучении психоэмоционального статуса с помощью личностного теста у них выявляется значительное повышение показателей по шкалам тревожности, эгоцентризма, претензий, демонстративности. Было замечено среди страдающих этим заболеванием преобладание детей астенического телосложения.

Наследственная отягощенность является важнейшим предрасполагающим фактором язвенной болезни. Однако она создает только предрасположенность к заболеванию, которая реализуется лишь в сочетании с другими неблагоприятными воздействиями (нервно-психические перегрузки, алиментарные погрешности, прием «ульцерогенных» лекарственных препаратов и т.д.).

В детском возрасте важное значение в развитии язвенной болезни имеет алиментарный фактор. В частности, такие нарушения в питании, как поспешность в приеме пищи, еда всухомятку, грубые нарушения количественного и качественного характера (острая раздражающая пища, большой ее объем, очень высокая или низкая температура пищи и питья; беспорядочное питание с большими интервалами).

Вредное воздействие продуктов питания на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта может быть различным. Некоторые компоненты пищи стимулируют желудочную секрецию, обладая низкими буферными свойствами. Длительное употребление грубой пищи способствует развитию хронического гастрита и гастродуоденита, рассматривающихся как предязвенные состояния. В свою очередь, буферные и антацидные свойства некоторых продуктов (мяса, молока и др.) оказывают явное антикоррозивное действие, блокируя активный желудочный сок.

Влияние нервно-психических факторов на возникновение язвенной болезни оценивается неоднозначно. Однако большинство ученых отводят им существенную роль в этиологии заболевания. Признание решающей роли нервно-психических факторов в этиологии язвенной болезни нашло отражение в кортико-висцеральной теории, согласно которой пусковым механизмом ulcerogенеза являются сдвиги в высшей нервной деятельности, возникающие вследствие отрицательных эмоций, умственного перенапряжения и т.д. При этом наблюдают ослабление тормозного процесса в коре головного мозга и возбуждение (растормаживание) подкорки, в которой возникает очаг застойного возбуждения, что сопровождается повышением тонуса блуждающего и симпатического нервов. Дисфункция вегетативной нервной системы приводит к увеличению желудочной секреции, усилению моторики, спастическим сокращениям сосудов и трофическим изменениям слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и в конечном итоге — к язвообразованию.

В зарубежных странах положение о ведущей роли нервно-психических факторов в генезе язвенной болезни нашло теоретическое обоснование в учении об общем адаптационном синдроме и влиянии стресса на организм человека. Многие ученые придают стрессовым ситуациям важное значение, рассматривая язвенную болезнь как частный случай дезадаптации, как срыв компенсаторно-приспособительных механизмов при чрезмерной силе воздействия неблагоприятных факторов.

Таким образом, нервно-психические перегрузки, нарушения психофизиологических функций могут быть реализующими факторами возникновения язвенной болезни.

В клинике и в эксперименте доказано, что ряд лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды, кортикостероиды, резерпин, цитостатики и др.) могут вызывать изъязвления слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки и привести к возникновению острой язвы желудка, течение которой отличается от такового при язвенной болезни. Отмена препарата ведет к быстрому заживлению язвы.

Ульцерогенное действие указанных лекарственных препаратов реализуется различными путями. Нестероидные противовоспалительные препараты, в первую очередь ацетилсалициловая кислота, снижают выработку слизи, изменяют ее качественный состав, подавляют синтез эндогенных простагландинов и нарушают защитные свойства слизистой оболочки; не исключается прямое их воздействие на слизистую оболочку желудка с образованием острых язв и эрозий. Другие лекарственные

средства (резерпин, кортикостероидные препараты) преимущественно усиливают агрессивные свойства желудочного сока, непосредственно стимулируя выработку соляной кислоты обкладочными клетками или действуя через нейроэндокринный аппарат.

В последние годы установлена ведущая роль *Helicobacter pylori* (НР) в развитии язвенной болезни. НР преимущественно обнаруживается в антральном отделе желудка под слоем слизи на поверхности эпителиоцитов. В двенадцатиперстной кишке НР находят только в участках желудочной метаплазии. Было показано, что НР повреждает слизистую оболочку желудка и является этиологическим фактором развития активного антрального гастрита (типа В). При этой форме гастрита НР обнаруживается примерно в 90% случаев, в то время как на неизменной слизистой оболочке антрального отдела желудка только в 8–10%.

Роль НР в этиологии язвенной болезни остается спорной. В пользу того, что НР имеет непосредственное отношение к язвенной болезни, свидетельствуют: 1) частое обнаружение НР при язвенной болезни (до 75% при язвах желудка и 95% при дуоденальных язвах); 2) заживление язв после лечения антибиотиками и субцитратом висмута, которые уничтожают НР; 3) связь рецидива гастродуоденальных язв с сохранением НР.

Против такого допущения свидетельствует то, что в условиях эксперимента можно воспроизвести геликобактерный гастрит, но не язву. Язвенная болезнь не имеет эпидемиологических характеристик инфекции. Спонтанного заживления язвы не происходит с исчезновением НР. С возрастом частота геликобактерного гастрита нарастает, а дуоденальных язв — снижается. Неясно также, почему язва локализуется чаще в двенадцатиперстной кишке, а не в желудке, где обсеменение НР всегда более выражено.

Таким образом, всю проблему этиологии язвенной болезни нельзя свести только к инфекции НР. По-видимому, вызванный НР активный антральный гастрит способствует развитию язвенной болезни у детей, генетически предрасположенных к данному заболеванию.

Наряду с приведенными этиологическими факторами имеются данные, что язвенная болезнь возникает значительно чаще при ряде заболеваний внутренних органов. К этим заболеваниям прежде всего относятся хронические заболевания печени и поджелудочной железы, сопровождающиеся функциональной недостаточностью этих органов. Кроме того, к язвенной болезни может приводить лямблиоз, вызывающий явления дуоденита, при котором нарушения нервно-рефлекторного характера ведут к дистрофическим и деструктивным изменениям в слизистой оболочке, а также хронические очаги инфекции и интоксикации и другие заболевания желудочно-кишечного тракта или других органов и систем.

Таким образом, язвенная болезнь является полиэтиологическим заболеванием. Для ее возникновения необходимо воздействие не изолированного причинного фактора, а суммы факторов в их взаимодействии. При этом наследственную отягощенность следует рассматривать как предрасполагающий фон, на котором реализуется действие других, обычно нескольких этиологических факторов.

ПАТОГЕНЕЗ. В настоящее время патогенез язвенной болезни представляется как результат нарушения равновесия между факторами агрессии желудочного сока и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Сложное взаимодействие этих факторов и их нейроэндокринной регуляции представлено на рисунке 62.

К защитным факторам относят секрецию слизи, простагландинов, бикарбонатов, кровообращение и клеточное обновление.

Слизистая оболочка желудка постоянно подвергается воздействию кислоты и пепсина. В определенные периоды в течение суток pH содержимого бывает меньше 2,0. Поэтому целесообразно проанализировать механизмы эффективной защиты слизистой оболочки желудка от повреждающих воздействий и прежде всего необходимо рассмотреть особенности структуры слизистой оболочки желудка.

В защитном барьере желудка клетки слизистой оболочки являются первой линией защиты от повреждающих факторов. Важное значение в барьерной функции слизистой оболочки имеет апикальная мембрана клеток. От ее целостности и непрерывной обновляемое™ во многом зависит устойчивость слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Активная регенерация поверхностного эпителия рассматривается как один из важных элементов, обеспечивающих достаточно высокую резистентность слизистой оболочки, а при ее повреждении — быстрое заживление дефекта. Хронический гастрит, в основе которого лежат диерегенераторные сдвиги, в этой связи может способствовать развитию язвенной болезни.

Особенно важное значение имеют поверхностные клетки, секретирующие слизь, и бикарбонаты, создающие физико-химический барьер для эпителиальных клеток желудка (рис. 63). Видимая слизь (муцин) покрывает всю слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки тонким слоем в 1 — 1,5 мм. Слизь плотно связывается с поверхностным эпителием коллоидными тяжами. Этот барьер представляет собой гель, имеющий в норме градиент pH. Этот градиент поддерживает нейтральный pH у клеточной поверхности. Гель состоит из неперемешивающегося слоя слизи, бикарбонатов, фосфолипидов и воды. Состав слизи определяется двумя группами веществ: мукополисахаридами и гликопротеинами, которые формируют сложные высокомолекулярные структуры, образующие гель. Вязкость и способность видимой слизи противостоять переваривающим свойствам желудочного сока обеспечивается при участии фукогликопротеидов и N-ацетилнейраминовой кислотой, относящейся к группе сиаломуцинов. Установлено, что факторы регуляции, стимулирующие синтез пепсина и соляной кислоты, одновременно стимулируют выделение слизи и синтез бикарбонатов.

Бикарбонаты необходимы для поддержания pH близким к нейтральному у поверхности эпителия. Все поверхностные эпителиальные клетки, выстилающие желудок и двенадцатиперстную кишку, синтезируют и секретируют бикарбонаты. Слизистая оболочка проксимальной части двенадцатиперстной кишки вырабатывает бикарбонаты в количестве, приблизительно в 2 раза большем, чем вся слизистая оболочка желудка. Важную роль в поддержании базального уровня секреции бикарбонатов играют эндогенные простагландины.

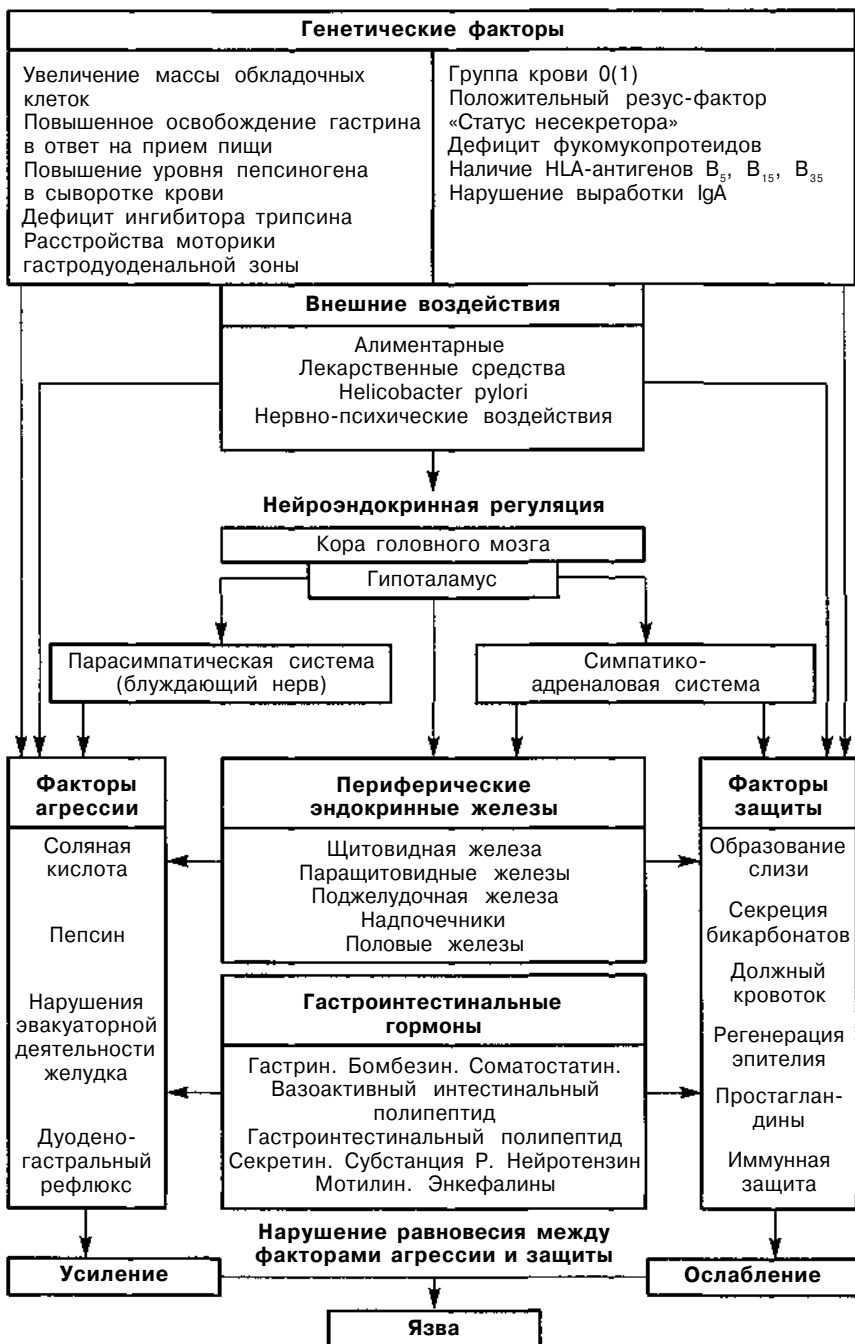


Рис. 62. Основные звенья этиологии и патогенеза язвообразования

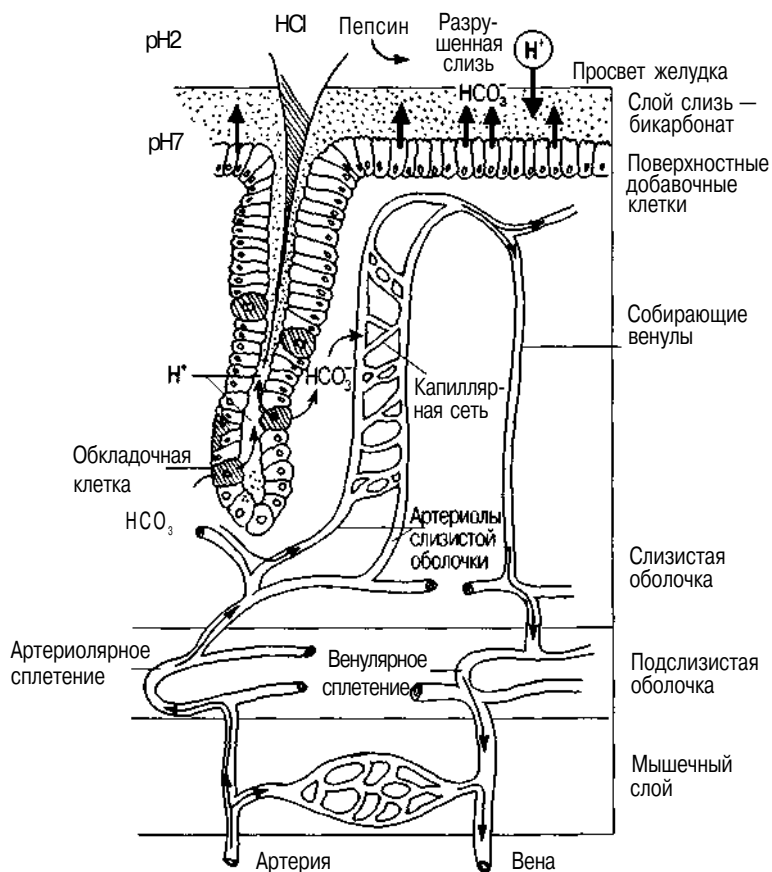


Рис. 63. Основные компоненты слизистого барьера и сосудистой сети желудка (Jamada et al., 1995)

В поддержании устойчивости слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повреждающим факторам важную роль играют способность клеток к репарации, хорошее состояние микроциркуляции и секреция некоторых химических медиаторов защиты, таких как простагландины и факторы роста (эпидермальный фактор роста (ЭФР) и α -трансформирующий фактор роста (ос-ТФР)). Слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки способна после повреждения очень быстро (в течение 15—30 мин) восстанавливаться. Этот процесс обычно происходит не за счет деления клеток, а в результате движения их крипт-желез вдоль базальной и мембраны и закрытия таким образом дефекта в участке поврежденного эпителия.

Простагландины, имеющиеся в слизистой оболочке желудка, могут секретироваться главными, добавочными (шеечными) и париетальными (обкладочными) клетками. Простагландины (ПГЕ_2) способствуют защите

слизистой оболочки желудка посредством угнетения активности париетальных клеток, стимулирования секреции слизи и бикарбонатов, увеличения кровотока в слизистой оболочке, снижения обратной диффузии ионов H^+ и ускорения клеточного обновления.

К агрессивным факторам относят соляную кислоту, пепсин, бактерии, нарушение эвакуации из желудка и дуоденогастральный рефлюкс.

Наибольшее значение в механизмах образования гастродуоденальных язв придается соляной кислоте. Старое правило Шварца «нет кислоты — нет язвы» в принципе верно для большинства случаев язвенной болезни. Поэтому столь огромное внимание уделяется изучению физиологии секреции соляной кислоты в желудке.

Секреция кислоты в желудке подчиняется холинергической регуляции через блуждающий нерв и гистаминергической — через локально выделяющийся гистамин. Важнейшим физиологическим стимулятором секреции кислоты является пища. Процесс пищевой стимуляции секреции кислоты делится на три фазы: сложнорефлекторную, желудочную и кишечную. Сложнорефлекторная (цефалическая) фаза связана с видом, запахом и вкусом пищи. Под действием этих факторов происходит холинергическая стимуляция секреции кислоты в желудке через п. vagus. Как только пища попадает в желудок, начинается желудочная фаза секреции: растяжение желудка ведет к увеличению секреции через гуморальные механизмы регуляции. Некоторые вещества (аминокислоты и амины) непосредственно усиливают синтез и секрецию гастрина, который, в свою очередь, стимулирует секрецию кислоты. Основные механизмы стимуляции в этой фазе включают растяжение кишки, действие белков и продуктов их расщепления. Тонкая система медиаторов, регулирующих данную фазу, пока до конца не изучена. Как и в большинстве других биологических систем, здесь имеется несколько ингибирующих механизмов, активизирующихся в процессе желудочной секреции и обеспечивающих общий баланс секреторного процесса.

Клетки, в которых происходит образование и секреция соляной кислоты, называются париетальными (обкладочными). Они преимущественно локализируются в железах слизистой оболочки дна желудка. Основные стимуляторы секреции кислоты в желудке — гистамин, гастрин и ацетилхолин. Многие факторы угнетают секрецию кислоты, наиболее важными среди них являются простагландины и соматостатин. Как стимуляторы, так и ингибиторы процесса секреции кислоты в желудке действуют через специфические рецепторы, находящиеся на обкладочных клетках. Гистамин, выделяющийся в основном из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка, стимулируют секрецию кислоты через H_2 -рецепторы, связанные с цАМФ. Гастрин и ацетилхолин активируют специфические рецепторы, связанные с системой кальций/протеинкиназа С. После активации соответствующих механизмов происходит стимуляция водородно-калиевых (H^+/K^+) АТФазных каналов, приводящая к выделению ионов водорода. Основные факторы регуляции секреции кислоты в желудке представлены на рисунке 64.

ствием нарушается барьерная функция слизистой оболочки, усиливается обратная диффузия ионов водорода, что приводит к локальному тканевому ацидозу и некрозу ткани с образованием язвенного дефекта.

При инфицировании НР формирование язв желудка связывают с тем, что НР может выделять протеазу и цитотоксины, повреждать поверхностный эпителий и, разрушая слизистый барьер, создавать условия для пролеиза стенки желудка.

Участие НР в развитии дуоденальных язв остается неясным. Предполагают следующий «патогенетический каскад», инициируемый НР. Активное воспаление антрального отдела приводит к усилению моторной функции желудка и сбросу кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. Гиперпродукция HCl связывается с уреазной активностью НР. Уреаза расщепляет мочевины с образованием аммиака, аммиак стимулирует G-клетки, продуцирующие гастрин, который, в свою очередь, приводит к гиперсекреции HCl (рис. 65). «Закисление» двенадцатиперстной кишки сопровождается появлением в ней островков желудочной метаплазии. В островках метаплазии могут колонизироваться НР, развивается активное воспаление, как и в желудке; в двенадцатиперстной кишке эти участки быстро подвергаются разрушению, и образуются язвы.

В ответ на внедрение НР в слизистую оболочку сначала происходит активация иммунной системы, выражающаяся в продукции различных антител плазматическими клетками в слизистой оболочке желудка, т.е. повышении уровня иммуноглобулинов IgG и IgM в крови, отложении их в тканях, высоких титрах гемагглютинации и бактериальной агглютинации, высоких титрах комплементфиксирующих антител IgA и IgG. Усиление продукции преимущественно IgA в слизистой оболочке направлено на уменьшение адгезии и блокирование рецепторов, при помощи которых НР прикрепляется к эпителию. Вместе с тем, НР может вызвать повышение секреции таких медиаторов воспалительного процесса, как фактор некроза опухолей (TNF), лейкотриенов и интерлейкинов-1 и -8, роль которых остается неясной.

Помимо активации факторов агрессии в патогенезе язвенной болезни имеет значение снижение активности факторов защиты. В частности, при язвенной болезни может снижаться общая продукция слизи или меняться качественный ее состав. Считают, что причиной развития язвенной болезни являются генетически детерминированные особенности фукогликопротеидов, затрудняющие их секрецию.

В слизистой оболочке гастродуоденальной зоны постоянно происходят физико-биохимические процессы, препятствующие обратной диффузии ионов водорода. Наряду с карбоксильными группами гликопротеинов слизи в нейтрализации H^+ большое значение придается бикарбонатной секреции. Нейтрализация ионов водорода происходит согласно уравнению: $H^+ + HCO_3^- = H_2O + CO_2$. Нормальная секреция бикарбонатов и слизи позволяет удерживать pH на поверхности эпителиальных клеток на уровне 7,1—7,4 при пристеночном pH, равном 1,4—2,0. Уменьшение секреции бикарбонатов слизистой оболочкой желудка может играть важную роль в образовании язв желудка.

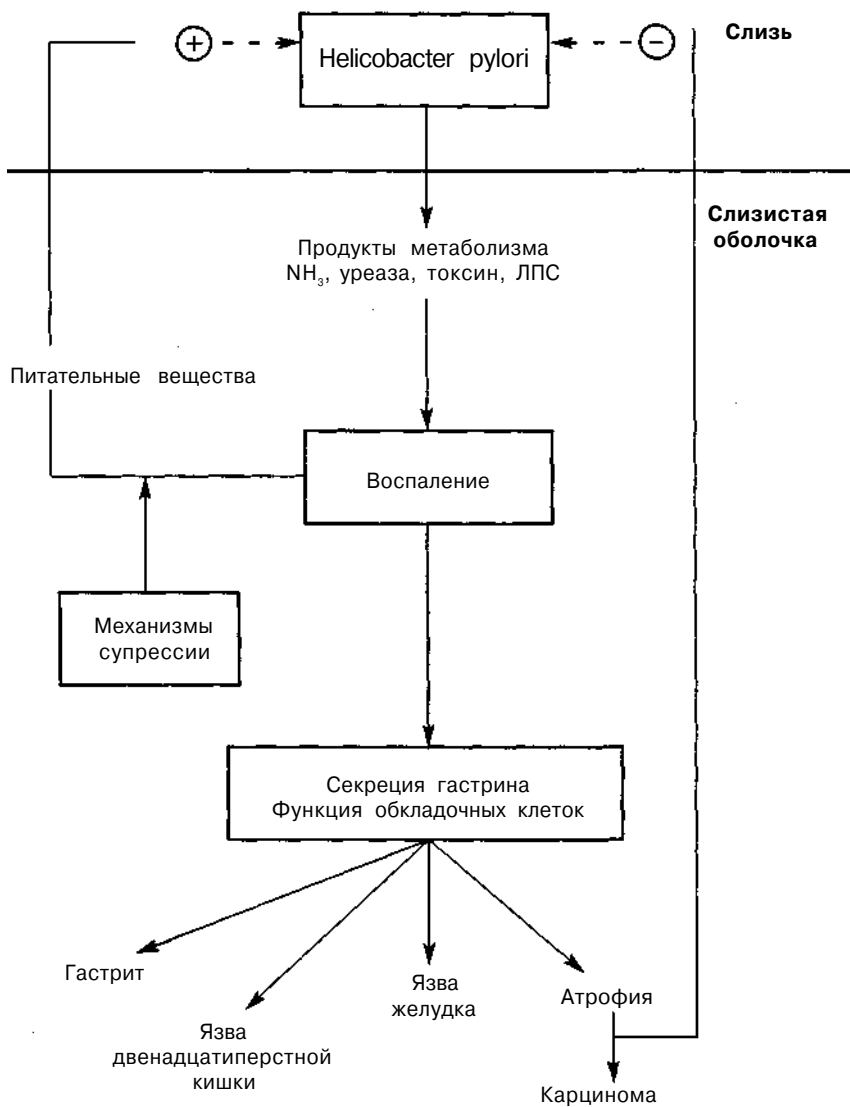


Рис. 65. Возможные механизмы повреждения слизистой оболочки под воздействием *Helicobacter pylori*

У пациентов с рецидивом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки имеется выраженное снижение синтеза бикарбоната в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки (по сравнению со здоровыми детьми). Механизм снижения секреции бикарбонатов до конца неизвестен, хотя недавние исследования показали возможное участие в этом процессе *Helicobacter pylori*.

Важная роль в патогенезе язвенной болезни отводится сосудистому фактору. Выдвинутая еще Р. Вирховом в 1853 году сосудистая теория патогенеза язвенной болезни не потеряла своей актуальности и своих приверженцев. Как доказательство важной роли сосудистого компонента в развитии гастродуоденальных язв приводятся следующие факты: 1) изменения кровеносных сосудов в зоне язвы (склеротические поражения терминальных артериол и их облитерация, расширение вен и капилляров, расстройство микроциркуляции); 2) результаты экспериментальных исследований, показывающие, что ишемия оказывает существенное влияние на состояние защитного слизистого барьера; 3) хороший эффект гипербарической оксигенации при лечении язвенной болезни.

Исследования последних лет показали, что при язвенной болезни наблюдаются разнообразные иммунные сдвиги. Пораженная ткань в области язвенного дефекта приобретает со временем свойства аутоантигена, что является источником аутоагрессии и приводит к прогрессированию заболевания. Некоторые исследователи рассматривают язвообразование как иммунокомплексное воспаление типа феномена Артюса. Дефицит секреторного иммуноглобулина А, выполняющего защитную функцию в отношении слизистых оболочек, был обнаружен у больных язвенной болезнью.

Вместе с тем, многие авторы не находят прямой связи возникновения язвенной болезни с иммунными нарушениями и считают их вторичными, обусловленными воспалительными изменениями в слизистой оболочке желудка.

Равновесие между факторами агрессии желудочного сока и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в различные фазы пищеварения при меняющихся условиях внешней и внутренней среды организма поддерживается согласованным взаимодействием нейроэндокринной системы. Нарушения интеграционной и координационной функции этой системы могут играть важную роль в патогенезе язвенной болезни.

Центральное место в развитии язвенной болезни занимают нарушения физиологических взаимоотношений коры и подкорковых образований, срыв кортико-висцеральных механизмов при длительном психоэмоциональном перенапряжении (большая школьная нагрузка, конфликты в семье, школе и пр.).

Под влиянием дестабилизирующих факторов происходят нарушения адаптивных изменений в ЦНС, парасимпатической и симпатической нервной системе и в гипоталамо-гипофизарной системе, особенно ранней в период их перестройки, в растущем организме. Активизация блуждающего нерва ведет к повышению выделения гастрина из гастринпродуцирующих (G-клеток) и гистамина из гистаминпродуцирующих клеток,

вследствие чего происходит стимуляция желудочной секреции и пепсина, а также ферментов поджелудочной железы, выделение желчи.

Одновременно происходит стимуляция кислотообразования и протеолитической активности желудочного сока через гипоталамо-гипофизарную систему с вовлечением соматотропного, тиреотропного и адренотропного гормонов. Увеличивается выброс АКТГ, усиливается выделение кортизола корой надпочечников, что ведет к повышению кислотной продукции и снижению репаративных свойств слизистой оболочки желудка. Следствием выброса катехоламинов, происходящего под влиянием стресса, является изменение сосудистого тонуса, нарушение микроциркуляции, гипоксия слизистой оболочки желудка, трофические расстройства.

Имеет значение нарушение местных гормональных механизмов: уменьшается продукция гастроинтестинальных гормонов, ингибирующих кислотообразование в желудке (секретин, панкреозимин, холецистокинин и др.).

Конечным результатом нервно-гуморальных влияний на кислото- и пепсинообразование является возбуждение гистаминовых рецепторов париетальных и главных клеток слизистой оболочки, что ведет к увеличению продукции внутриклеточного ключевого фактора в реализации нейрогуморальных влияний — цАМФ (из АТФ), стимуляции ферментных процессов окислительного фосфорилирования, усилению синтеза соляной кислоты и пепсиногена. Продолжительный контакт желудочного сока с повышенной кислотностью и протеолитической активностью со слизистой оболочкой желудка или двенадцатиперстной кишки (вследствие дискинезии физиологических жомов желудочно-кишечного тракта, повышения интрагастрального и интрадуоденального давления и pH) ведет к деструкции (или усиливает ее) слизистой оболочки. При этом не происходит своевременного ощелачивания кислого содержимого, поступившего из желудка, секретом поджелудочной железы и слюзью, снижается защитный барьер слизистой оболочки, функцию которого выполняет муцин (он связывает соляную кислоту, адсорбирует пепсин, ингибирует пептическое переваривание). Итогом указанных нарушений является формирование язвенного дефекта.

Таким образом, для возникновения язвенной болезни необходимо суммирование ряда этиологических факторов и включение в определенной последовательности сложной и многокомпонентной системы патогенетических звеньев, что, в конечном итоге, приводит к образованию язв в гастродуоденальной зоне.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. При локализации язвы в области дна и тела желудка отмечается функциональная недостаточность желудочных желез, тогда как при локализации язвы в пилорoduоденальном отделе все специфические функции слизистой оболочки обычно значительно повышены. У детей язвы чаще локализуются в двенадцатиперстной кишке (в 6—12 раз чаще, чем в желудке). Возможно сочетание язвы желудка с язвой двенадцатиперстной кишки, а также с эрозивным дуоденитом.

У детей раннего возраста заболевание часто протекает атипично. Чем моложе ребенок, тем менее специфичны жалобы. В старшем возрасте симптоматика сходна с таковой у взрослых, но более стертая. В большинстве случаев отсутствует характерный язвенный анамнез, что объясняется отчасти тем, что дети быстро забывают боли, не умеют их дифференцировать, не могут указать их локализацию, причину, их вызвавшую. Нередко заболевание расценивается длительное время как дискинезия желчных путей, хронический гастрит и др.

Ведущей жалобой является боль. Выраженность этого симптома различна в зависимости от возраста, индивидуальных особенностей, состояния нервной и эндокринной системы больного, анатомических особенностей язвенного дефекта, степени выраженности функциональных нарушений гастродуоденальной системы. Вначале боль носит неопределенный характер. Нередко она локализуется в области эпигастрия, пупка, иногда разлита по всему животу. В дальнейшем боль становится постоянной, более интенсивной, принимает ночной и «голодный» характер. Диспептические расстройства (рвота, тошнота) у детей встречаются реже и выражены меньше, чем у взрослых. Еще реже бывает изжога, отрыжка и гиперсаливация. С увеличением продолжительности заболевания частота указанных диспептических нарушений возрастает. Аппетит у большинства детей не нарушается, но у 1/5 больных он снижен. В последнем случае возможна некоторая задержка физического развития (исхудание). По мере развития язвенной болезни усиливается эмоциональная лабильность, нарушается сон вследствие значительных болевых ощущений. Возникает повышенная утомляемость, может развиваться астеническое состояние. Отмечается склонность к запорам или неустойчивому стулу. Могут наблюдаться гипергидроз, артериальная гипотония, изменение характера дермографизма, иногда — брадикардия, что свидетельствует о нарушении деятельности вегетативной нервной системы с преобладающим влиянием парасимпатического отдела. Выявляется обложенность языка. При пальпации живота отмечается болезненность в пилородуоденальной области. Независимо от локализации язвы у детей очень часто отмечается болезненность в области эпигастрия, иногда — в правом подреберье. Симптом мышечной защиты наблюдается у детей и подростков сравнительно редко, чаще — во время сильных болей. В фазе обострения заболевания определяется положительный «молоточковый» симптом Менделя. Иногда отмечается болезненность на уровне остистых отростков VIII—XI грудных позвонков (симптом Оппенховского) и в области поперечных отростков III поясничного позвонка (симптом Гербста). При кровотечении из язвы выявляется положительная реакция при исследовании кала на скрытую кровь.

У большинства детей с язвенной болезнью секреторная функция желудка характеризуется повышением объема секреции, кислотности желудочного сока, дебит-часа свободной соляной кислоты и повышением активности пепсина не только в порциях часового напряжения, но и в тощачковой и базальной секреции. Кривые кислотности, как общей, так и свободной, имеют лестничный тип. Более высокие показатели секреции и кислотности наблюдаются обычно у более старших детей с большой

длительностью заболевания. В период обострения болезни резко увеличивается содержание кислых протеиназ, особенно гастриксина, который имеет более широкий оптимум рН-действия и, следовательно, может длительно сохранять пептическую активность. Нормальная и пониженная кислотность желудочного сока наблюдается реже, чем высокая.

После лечения, когда боли исчезают, секреторная функция желудка имеет тенденцию к нормализации. Гиперсекреция обычно исчезает несколько раньше, чем гиперхлоргидрия. При неосложненной язвенной болезни у некоторых больных наблюдается увеличенное количество эритроцитов, но при скрытых кровотечениях может постепенно развиваться постгеморрагическая гипохромная анемия, в случае резекции желудка — B_{12} -дефицитная анемия вследствие недостаточной выработки внутреннего фактора. Число лейкоцитов обычно в пределах нормы, у некоторых детей обнаруживается лейкопения. Возможны относительный нейтрофилез, эозинофилия, моноцитоз. Эти изменения исчезают после лечения. СОЭ нормальная, при осложнениях (пенетрация язвы, злокачественное пере рождение) — повышенная.

Ведущим в выявлении язвенного дефекта и в подтверждении язвенной болезни является эзофагогастродуоденоскопия. Обычно на фоне гиперемированной и отечной слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки выявляется дефект округлой или овальной формы с ровными четкими краями размером от 5 до 10—15 мм. Дно дефекта, как правило, выполнено плотным наложением фибрина грязно-серого цвета.

При невозможности проведения эндоскопии прибегают к рентгенологическому исследованию с барием (обнаруживают нишу, конвергенцию складок, рубцовую деформацию органа). Кроме указанных прямых признаков имеется ряд косвенных рентгенологических симптомов: гиперсекреция натошак, деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, ее раздражимость, проявляющаяся в мгновенном освобождении от бария, пилородуоденоспазм, спастическая перистальтика и др. Выявление язвы нередко затрудняет спазм мускулатуры, выраженный отек слизистой оболочки, наличие в язвенном дефекте остатков пищи, сгустков крови, слизи и др., поэтому рекомендуется проводить рентгенологическое исследование в состоянии гипотонии, с применением фармакологических средств (аэрон, атропин, метацин и др.) в вертикальном и горизонтальном положениях больного. Наиболее часто ниша располагается на задней стенке луковицы. Возможна постбульбарная (внелуковичная) локализация язвы — в области бульбодуоденального перехода и дистальнее его. В желудке ниша располагается чаще всего в субкардиальном отделе, реже — в теле и еще реже — в антральном и препилорическом отделах.

Существуют несколько методов диагностики НР-инфекции, используемых у детей и взрослых. В зависимости от сущности применяемого метода они разделены на инвазивные и неинвазивные. Сущность инвазивного подхода заключается в поиске бактерий во фрагментах слизистой оболочки, взятых во время эндоскопии. Бактерии выявляются несколькими методами: микробиологическим, состоящим из нескольких

этапов (выращивание НР на специальных средах, получение колоний и окрашивание мазка по Граму, определение биохимических свойств бактерии, т.е. уреазной, каталазной, оксидазной активности), иммуноморфологическим (обнаружение НР в биоптате, окрашенном гематоксилином и эозином, идентификация НР-методом гибридизации ДНК) и биохимическим методом (уреазный тест).

К неинвазивным методам диагностики относят уреазный дыхательный тест, основанный на уреазной активности НР, и серологический, в котором материалом для идентификации бактерий служат кровь, сыворотка, желудочный сок, слюна, моча и др. В клинике используют различные модификации «уреазного теста» (гелико-тест, «де-нол-тест», ELISA-red), а также полимеразную цепную реакцию биоптата слизистой оболочки желудка. «Аэротест» — неинвазивный дыхательный метод диагностики Н. pylori, который является оригинальной разработкой петербургских исследователей, имеет относительно низкую чувствительность. Однако этот метод представляется перспективным в качестве скрининг-диагностикума при обследовании больших групп детей.

Эффективность и диагностическая ценность метода полимеразной цепной реакции мягкого зубного налета к настоящему времени продолжает оставаться предметом дискуссий. Применение довольно широко распространенной за рубежом неинвазивной дыхательной радиоизотопной диагностики НР из-за отсутствия стандартизированных критериев оценки в настоящее время представляется необоснованным.

Использование комплекса антигенов методом иммуноферментного анализа (ИФА) во многом способствует обнаружению специфических антител (особенно IgG) у больных с НР-инфекцией. Применение этого метода для диагностики, по мнению ряда авторов, является наиболее удобным. Кроме того, он является высокочувствительным (94,9%) и специфичным (92,4%) у детей. Его можно использовать также и в качестве контроля после проведенного антигеликобактерного лечения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Язвенную болезнь следует дифференцировать от хронического гастрита и гастродуоденита. Для язвенной болезни характерны большая частота рвоты и тошноты, «голодные» боли. В затруднительных случаях распознавание облегчается эндоскопически или рентгенологически.

ЛЕЧЕНИЕ. Проводят комплексное лечение, которое включает такие факторы, как режим, лечебное питание, медикаментозная и немедикаментозная терапия с целью ликвидации обострения заболевания, стимуляции заживления язвы, предупреждения рецидива и развития осложнений. Терапию следует проводить в условиях стационара с соблюдением постельного или полупостельного режима в течение 2—3 недель. Необходимо создать не только физический покой, благоприятно влияющий на двигательную активность пищеварительного тракта (снижаются тонус материка желудка и двенадцатиперстной кишки, интрагастральное и интрадуоденальное давление, улучшается кровоснабжение), но и психический покой. Все это способствует снятию или уменьшению болевого синдрома, улучшает репаративные процессы.

Ведущее значение имеет лечебное питание: максимальное химическое и механическое щажение, исключение термического раздражения, достаточная калорийность, сбалансированность, оптимальное содержание всех пищевых ингредиентов с учетом возрастной потребности растущего организма. Питание должно быть дробным, частым, малыми порциями.

В фазе обострения на неделю назначают диету № 1а, по Певзнеру: молоко, протертый творог, яйца всмятку, слизистые и вегетарианские протертые супы, желе, кисели, сок из моркови, сливочное и растительное (подсолнечное, оливковое) масло, рыбное суфле (но не мясное), ограниченное количество поваренной соли. Большое значение придается молоку, которое следует принимать в теплом виде несколько раз в день. Оно оказывает слабое сокогонное и хорошее антацидное действие (имеет большую буферную емкость), легко усваивается, богато белком, солями кальция, уменьшает сократительную деятельность желудка. Однако нужно помнить, что молоко переносится больными индивидуально. При гипоацидных состояниях оправдано применение простокваши. При выполнении указанной диеты создается максимальная разгрузка секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка. Прием пищи должен быть не менее 5—6 раз в сутки.

Затем переходят на диету № 1б, в которую дополнительно к блюдам, перечисленным выше, вводят отварную рыбу и молотое мясо, белые сухари, супы из круп на молоке, протертые каши. Число кормлений сокращают до 5, больных переводят на полупостельный режим. Продолжительность этой диеты 1—2 недели, после чего назначают на 1—1,5 недели диету № 1в. ВВОДЯТ паровые котлеты, картофельное и овощное пюре, белый черствый хлеб. В дальнейшем назначают диету № 5, включающую, помимо упомянутых блюд, отварное нежирное мясо, курицу и рыбу, свежий белый хлеб, вермишель, неострые сорта сыра, сладкие ягоды, фрукты, компоты. Эту диету следует соблюдать в течение года.

В дальнейшем возможно расширение диеты, но даже при хорошем самочувствии во избежание рецидива язвенной болезни необходимо на протяжении нескольких лет избегать острых блюд, копченостей, солений и овощей, содержащих грубую клетчатку. Длительное применение щадящей диеты может привести к развитию гиповитаминоза, отсюда возникает необходимость введения витаминов (особенно С, А, группы В). Большое значение придается противоязвенному фактору — витамину U, который является активированной формой метионина, способствует регенерации слизистой оболочки. Применяют его по 1 таблетке (0,05 г) 3—4 раза в день после еды в течение 30—40 дней.

При кровотечении пища должна быть жидкой или в виде пюре с включением сливок, яичных желтков, сливочного масла, в тяжелых случаях — охлажденные сливки и молоко (можно мороженое).

Сон должен быть достаточным. При выраженной эмоциональной лабильности, повышенной раздражительности показаны седативные средства (валериана) и транквилизаторы (элениум, триоксазин, седуксен).

Среди патогенетических факторов лечения ведущая роль принадлежит антацидным средствам (табл. 73), которые нейтрализуют соляную

кислоту в желудке, уменьшая ее раздражающее действие на слизистую оболочку; уменьшая pH, они тем самым снижают активность пепсина. Применяют натрий гидрокарбонат (сода). Он быстро нейтрализует HCl в желудке, но эффект его короткий. Образующаяся углекислота может вызывать растяжение желудка, что опасно при глубокой язве. Данный препарат хорошо всасывается из кишечника, и частый прием его, особенно при нарушении функции почек, может вызвать алкалоз, что проявляется снижением аппетита, тошнотой, рвотой, судорогами (последние из-за снижения уровня ионизированного кальция в крови). Кроме того, быстрое повышение pH в желудке после приема натрия гидрокарбоната приводит к активации G-клеток антрального отдела желудка, что ведет к усилению продукции гастрина, стимулирующего образование HCl. Это приводит к развитию гиперхлоргидрии после прекращения действия антацида («синдром отдачи»). Поэтому прибегать к лечению, особенно длительному, этим препаратом нецелесообразно.

Из несистемных антацидов применяют магния окись (жженая магнезия), алюминия гидроксид, кальция карбонат, алмагель, фосфалугель. Эти препараты нейтрализуют HCl в желудке, инактивируют пепсин, связывают желчные кислоты, попадающие в результате рефлюкса из двенадцатиперстной кишки в желудок; они значительно хуже всасываются, чем натрия карбонат, образующиеся в желудке хлориды (магния, кальция, алюминия) реагируют с гидрокарбонатами сока поджелудочной железы, снижают тем самым их количество и препятствуют развитию алкалоза.

Таблица 73

Фармакодинамика основных противоязвенных средств

Терапевтические лекарственные средства	Агрессивные факторы				Защитные факторы	
	Кислота	Пепсин	Цитотоксины	<i>Helicobacter pylori</i>	Синтез простагландинов	Секреция HCO_3^-
Антациды	↓	↓	↓↓	→	↑↑	↑
$\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$			$\text{Al}(\text{OH})_3$		$\text{Al}(\text{OH})_3$	
Антагонисты H_2	↓↓	↓	→	→	→	→
Антагонисты мускариновых рецепторов	↓	→	→	→	→	→
Ингибиторы протонного насоса	↓↓↓	↓		→	→	→
Синтетические простагландины	↓ (дозировка!)	→	→	→	↑↑	→
Сукральфат	→	↓	↓	→	↑↑	↑
Висмут	→	↓	→	↓↓	↑↑	↑

Примечание. ↓↓↓ — сильно выраженное снижение; ↓↓ — выраженное снижение; ↓ — снижение; → — нет влияния; ↑↑↑ — сильно выраженное повышение; ↑↑ — выраженное повышение; ↑ — повышение

Применять их следует через 1—3 ч после приема пищи. Благоприятный антацидный эффект оказывает смесь Бурже (натрия сульфат — 2 г, натрия фосфат — 4 г, магния окись — 1 г, натрия гидрокарбонат — 8 г; развести в 1 л воды), которую назначают по 2 столовых ложки 3 раза в день через 40 мин—1 ч после еды. Широкое применение нашли такие препараты, как алмагель и алмагель А. Они содержат алюминия гидроокись в виде геля в комбинации с окисью магния и сорбитом. Сорбит способствует желчеотделению и послаблению, а гель — равномерному распределению препарата на поверхности слизистой оболочки.

В настоящее время известно более 50 препаратов антацидного действия. Среди них в детской гастроэнтерологии хорошо зарекомендовали себя алмагель, фосфалюгель, маалокс, гастал.

Алмагель нейтрализует HCl постоянно секретирующегося желудочного сока, доводя его pH до 4,0—5,0 и снижая этим протеолитическую активность пепсина. Анестезин, входящий в состав алмагеля А, вызывает не только местную анестезию и устраняет тем самым боль, но и подавляет секрецию гастрина, а следовательно, и соляной кислоты.

При наличии болей назначают на 3—5—7 дней алмагель А, а затем переходят на обычный алмагель (курс лечения 3—5 недель) или другие препараты этой группы. Алмагель А и обычный алмагель дают по одной (старшим детям по две) специальной ложке, прилагаемой к препарату, 4 раза в день через 1—2 ч после еды и обязательно — перед сном. После приема рекомендуют лечь и периодически переворачиваться для лучшего распределения препарата по слизистой оболочке. Фосфалюгель аналогичен алмагелю; в нем дополнительно содержатся гели пектина и агар-агара, которые связывают и сорбируют бактерии, вирусы, токсины и газы, не вызывая запора; сульфатированные полисахариды ингибируют активность пепсина. Он особенно эффективен при высокой пепсиногенной активности желудочного сока. Его назначают в дозе 1—2 пакета (в зависимости от возраста), растворенных в 1/2 стакана воды через 1 ч после еды 2—3 раза в день; курс лечения — 1—1,5 месяца.

Фосфалюгель (коллоидный гель, содержащий алюминия фосфат, гель пепсина и агар-агар) обладает обволакивающим действием, антацидной и цитопротекторной активностью. Для детей старше 6 месяцев разовая доза составляет 1/2 пакетика (16 г) или 2 чайные ложки после каждого из 4 кормлений; детям старше 6 лет назначают по 1 пакетик 2—3 раза в сутки через 1 — 1,5 ч после еды или немедленно при возникновении болей.

Маалокс представляет собой хорошо сбалансированную комбинацию магния гидроксида и алюминия гидроксида, что обеспечивает его высокую нейтрализующую способность и протективный эффект. Препарат оказывает антацидное, адсорбирующее и обволакивающее действие. Его назначают по 1 таблетке (можно разжевать или держать во рту до полного рассасывания) или по 10—15 мл суспензии (1 десертная или 1 столовая ложка) через 1 — 1,5 ч после еды или при возникновении болей. Препарат имеет приятные вкусовые качества, хорошую переносимость и не вызывает запоров, но при длительном применении возможно развитие дефицита фосфора в организме.

Гастал — комбинированный антацидный препарат, содержащий в 1 таблетке гидроксид алюминия (0,45 г), карбонат магния и окись магния (0,3 г). Его назначают детям старше 10 лет по 1—2 таблетки 4—6 раз в сутки через 1 ч после еды.

В период обострения язвенной болезни иногда применяют М-холинолитики (атропин, платифиллин, метацин, пробантин, гастропепин в возрастной дозировке), которым в настоящее время отводится второстепенная роль, так как монотерапия одним из них не приводит к рубцеванию язвы, они дают много нежелательных эффектов, и к тому же атропин (и подобные ему препараты) блокируют продукцию не только HCl, но и бикарбонатов слизистой оболочки желудка.

В настоящее время широкое применение нашли гистаминолитики-блокаторы H₂-рецепторов гистамина (*табл. 74*). Они эффективнее, чем М-холинолитики, подавляют продукцию HCl. Циметидин (тагамет, беломет) H₂-гистаминолитик I поколения назначают в дозе 20—40 мг на 1 кг массы тела в сутки 3 раза в день во время еды или после нее и 1 раз на ночь в течение 4—6 недель. До 7 лет не назначают. Препарат снижает секрецию желудочного сока и HCl, уменьшает сокращения гладкой мускулатуры, предупреждает возникновение боли. На секрецию пепсина влияет мало. Длительное применение препарата (месяцами) ведет к нежелательным эффектам, снижает продукцию гонадотропинов, задерживает половое созревание у мальчиков, увеличивает синтез пролактина, может вызвать лекарственный гепатит, нефрит, лейкопению, агранулоцитоз, апластическую анемию, функциональные расстройства ЦНС.

Таблица 74

Функции H₁- и H₂-рецепторов

Стимуляция

H₁-рецептора

Сокращение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочевых путей, матки

H₂-рецептора

Увеличение секреции соляной кислоты, расслабление гладкой мускулатуры матки, положительный хроно- и инотропный, отрицательный дромотропный эффекты

Имеются сообщения о хорошем эффекте H₂-гистаминолитиков II поколения — ранитидина (зантак, ранисан), H₂-гистаминолитиков III поколения (фамотидин), IV поколения (низатидин) и V поколения (роксатидин; *табл. 75*). Указанные препараты обеспечивают: снижение агрессивного действия соляной кислоты и пепсина на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки; быстрое купирование симптомов заболевания; рубцевание язв; создание оптимального интрагастрального уровня pH для местного действия большинства антибактериальных препаратов.

Однако следует отметить, что длительное применение H₂-гистаминолитиков (H₂-блокаторов рецепторов гистамина) не оправдано, так как это ведет в конечном итоге к развитию гиперплазии клеток, продуцирую-

Антагонисты H_1 - и H_2 -рецепторов

Антагонисты	
H_1 -рецептора	H_2 -рецептора
Димедрол	Буриаид
Супрастин	Метиамид
Диазолин	Циметидин
Тавегил	Ранитидин
(клемастин)	фамотидин
	Низатидин
	Роксатидин

щих H_1 . Этим, вероятно, и объясняется рецидив язвенной болезни после отмены H_2 -блокаторов.

Из препаратов H_2 -гистаминолитиков ранитидин (зантак, ранисан, гистак) у детей до 14 лет следует применять с осторожностью из-за возможных побочных эффектов. В настоящее время не рекомендуется назначение роксатидина (роксана), поскольку отсутствует опыт его применения у данной категории пациентов. Схемы назначения H_2 -блокаторов рецепторов гистамина при язвенной болезни у детей представлены в таблице 76.

Целесообразно назначение препаратов висмута: викалина, викаира, ротора и бисала. Назначают эти препараты по 1/2—2 таблетки 2—3 раза в день после еды с 1/2 стакана теплой воды. Курс лечения — 1—1,5 месяца. Препараты висмута связывают ион хлора, образуют защитный слой на поверхности слизистой оболочки и язвы, предохраняя тем самым от механических и химических раздражений; кроме того, они являются ад-

Таблица 76

Схемы назначения H_2 -блокаторов рецепторов гистамина при язвенной болезни у детей

Препарат	Доза, время приема	Продолжительность лечения
Ранитидин (зантак)	2—4 мг на 1 кг массы тела (не более 300 мг/сут) 2 раза в сутки в 8 ч и 20 ч; затем однократно в 20 ч	7—14 дней на период антибактериальной терапии, до 4 недель
Фамотидин (квamatел, гастросидин, фамосан)	0,5—0,8 мг на 1 кг массы тела в сутки (не более 20 мг) 2 раза в сутки в 8 ч и 20 ч;	
Низатидин (аксид)	0,15 г 2 раза в сутки в 8 ч и 20 ч или по 0,3 г в 20 ч	

сорбентами, обладают небольшим противовоспалительным и послабляющим действием.

В последние годы находит широкое применение де-нол-коллоидный субцитрат висмута, который в качестве монотерапии длительностью 6—8 недель почти в 100% случаев дает заживление язвы. Частота рецидивов при его применении меньше по сравнению с другими традиционными средствами. Под влиянием данного препарата происходит образование нерастворимых белково-висмутовых комплексов в мельчайших эрозиях и на поверхности язвы (т.е. образуется защитный слой) и усиливается регенерация слизистой оболочки. Он не оказывает антацидного действия. При повышении pH желудочного сока активность препарата снижается, в связи с чем его нецелесообразно комбинировать с антацидами. Из всех висмутсодержащих препаратов только де-нол эффективен в отношении НР.

Цитопротекторным препаратом является сукралфат (сухрат, вентер) — алюминиевая соль сульфатированной сахарозы. В кислой среде желудка он распадается на алюминий и сульфат сахарозы. Последний, связываясь с белками мышечных волокон поврежденных участков слизистой оболочки, создает барьер для действия пепсина, соляной кислоты и забрасываемым желчным кислотам; он увеличивает вязкость защитного слоя слизистой оболочки, что повышает его протективные свойства. Препарат назначают за 30 мин—1 ч до еды по 1 таблетке или пакетику (1 г) 3 раза в сутки в течение 4—6 недель.

Традиционная медикаментозная терапия язвенной болезни, основанная на применении антацидов и репарантов, претерпела существенные изменения после доказательства роли НР в их патогенезе. Многочисленные контролируемые исследования показали, что основным принципом терапии НР-ассоциированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки является удаление этой бактерии со слизистой оболочки. Наиболее приемлемым методом элиминации НР является антибиотикотерапия. В оценке эффективности терапии используются термины «очищение», когда НР исчезает в процессе лечения, и «эрадикация» (санация) — отсутствие бактерий спустя 4 недели после активной терапии.

НР высокочувствителен *in vitro* к бета-лактамам антибиотикам, за исключением цефсулодина. Из этой группы более эффективным в отношении НР считают амоксициллин. Очищение слизистой оболочки при монотерапии амоксициллином у больных наблюдается в 45—90% случаев, а эрадикация достигается лишь у 30% пациентов.

Макролиды как бактериостатики, подавляющие синтез белков клеточной оболочки бактерии, тоже хорошо влияют на НР. К этой группе относятся эритромицин, азитромицин и др. Малая эффективность макролидов связана с наименьшей степенью устойчивости к кислой среде желудка. Другим недостатком этой группы антибиотиков является развитие резистентности у больных с геликобактериозом после лечения. Более эффективным из макролидов последнего поколения считается кларитромицин, особенно при комбинированной терапии. В педиатрической практике доксициклин, рифампицин, пенициллин и эритромицин оказались неэффективными по отношению к НР. На эффективность

антибиотиков по отношению к НР влияет кислая среда желудка, недостаточная концентрация антибиотиков в желудочных ямках и под слоем слизи, где обитают бактерии.

Минимальной подавляющей активностью к НР обладают препараты нитроимидазола (трихопол, метронидазол, флагил и др.). Преимущество этих препаратов заключается в том, что на их активность не влияет рН среды желудка. После курса лечения метронидазолом санация НР достигается в 40—60% случаев у больных гастритом типа В, но вместе с тем сообщается о резистентности к данному препарату у 70% больных.

Одним из препаратов, активных по отношению к НР *in vitro* и *in vivo*, является коллоидный субцитрат висмута (де-нол), который обладает не только бактерицидными, но и цитопротективными свойствами. Предполагают, что де-нол ингибирует ферменты окислительного фосфорилирования и вызывает разрушение клеточной оболочки бактерии. Хотя в ходе лечения де-нол подавляет до 100% бактерий, их полной ликвидации при монотерапии в 10—30% случаев не достигается.

Опыт применения монотерапии вышеуказанными препаратами при НР-поражении гастродуоденальной зоны доказал невозможность достижения полной санации слизистой оболочки от НР. Появление новых резистентных штаммов бактерии в условиях этой терапии диктовало необходимость поиска новых методов терапии данной патологии. В последние годы большинство ученых отдают предпочтение комбинированному применению этих препаратов в виде двойной и тройной антимикробной терапии.

Для лечения гастритов, гастродуоденитов и эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки НР-этиологии у детей существуют различные схемы с разной продолжительностью курсовой комбинированной терапии (табл. 77).

Наибольший интерес вызвали предложенные Российской группой по изучению НР «Современные схемы лечения *H. pylori*-ассоциированного гастрита и язвенной болезни у детей» (рис. 66). На основании проведенных российскими авторами исследований сделан вывод, что в возрасте до 5 лет достаточной является двойная терапия метронидазолом и амоксициллином (10 дней). В возрасте от 5 до 15 лет показана тройная терапия метронидазолом, амоксициллином, де-нолом (10 дней). При наличии у детей аллергических реакций на антибиотики пенициллинового ряда может быть использован рокситромицин (рулид).

В наиболее тяжелых случаях *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, при рецидивирующих язвах, отсутствии эффекта эрадикации требуется применение омепразола в сочетании с метронидазолом и кларитромицином (клацид). Омепразол (лосек, омезол, ортанол, зероцид) — ингибитор протонного насоса париетальных клеток слизистой оболочки желудка за счет блокады фермента H^+K^+-ATP азы, определяющего выделение соляной кислоты через секреторную мембрану, что приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции.

В комплексном лечении язвенной болезни у детей широкое применение нашли средства, активирующие процессы регенерации слизистой оболочки («репаратанты»). К ним относится карбеноксолон (биога-

Эффективные схемы лечения дуоденальной язвы, ассоциированной с *H. pylori*-инфекцией

Схема лечения	Примечание**	Эффектив-ность
Тетрациклин HCL + метронидазол + висмута субсалицилат* (соответственно 500 мг 4 раза в сутки; 250 мг 4 раза в сутки; 2 таблетки в сутки)	Принимать с едой и антисекреторным препаратом	> 90 %
Тетрациклин HCL + кларитромицин + висмута субсалицилат (соответственно 500 мг 4 раза в сутки; 500 мг 3 раза в сутки; 2 таблетки в сутки)	-»-	> 90 %
Амоксициллин + кларитромицин + висмута субсалицилат (соответственно 500 мг 4 раза в сутки; 500 мг 3 раза в сутки; 2 таблетки 4 раза в сутки)	Принимать с едой и антисекреторным препаратом	> 90 %
Амоксициллин + метронидазол + висмута субсалицилат (соответственно 500 мг 4 раза в сутки; 250 мг 3 раза в сутки; 2 таблетки 4 раза в сутки)	-»-	> 80 %
Кларитромицин + метронидазол + омепразол (соответственно 250 мг 2 раза в сутки; 500 мг 2 раза в сутки; 20 мл 2 раза в сутки)	Курс от 7 до 14 дней	> 90 %

* Висмута субсалицилат может быть заменен в данных режимах на висмута субцитрат

** Прием антисекреторных препаратов обычно необходимо продолжить до 6 недель для полного рубцевания язвы

трон), обладающий к тому же антипептической активностью. Он угнетает превращение пепсиногена в пепсин, стимулирует синтез слизи секреторными клетками, удлиняет жизнь клеток слизистой оболочки, уменьшает их эксфолиацию, нормализует нарушенную барьерную функцию слизистой оболочки, повышает тонус пилорического сфинктера, чем уменьшает дуоденогастральный рефлюкс (а следовательно, и повреждающее влияние желчных кислот на клетки слизистой оболочки) и частое попадание кислого содержимого в двенадцатиперстную кишку. Цитопротекторное влияние на слизистую оболочку ЖКТ проявляется в увеличении внутриклеточного уровня цАМФ (что ограничивает освобождение лизосомальных ферментов), интенсификации транспорта натрия, повышении образования слизи в желудке и транспорта бикарбоната в двена-

В возрасте до 5 лет

Метронидазол (тинидазол) — 20 мг на 1 кг массы тела в сутки в 3 приема	— 10 дней
Амоксициллин — 130 мг на 1 кг в сутки в 3 приема	— 10 дней

В возрасте от 5 до 15 лет

Метронидазол (тинидазол) — 20 мг на 1 кг в сутки в 3 приема	— 10 дней
Амоксициллин — 130 мг на 1 кг в сутки в 3 приема	— 10 дней
Де-нол по 0,12 г 3 раза в сутки	— 10 дней

При наличии аллергических реакций на антибиотики пенициллинового ряда

Метронидазол (тинидазол) — 20 мг на 1 кг в сутки в 2 приема	— 10 дней
Рокситромицин (рулид) — 10 мг на 1 кг в сутки в 2 приема	— 10 дней

При рецидивировании язвы, отсутствии эффекта эрадикации

Метронидазол (тинидазол) — 20 мг на 1 кг в сутки в 2 приема	— 10 дней
Кларитромицин (клацид) — 10 мг на 1 кг в сутки в 2 приема	— 10 дней
Де-нол — по 0,12 г 3 раза в сутки	— 10 дней
Омепразол (лосек) — по 20 мг 2 раза в сутки	— 10 дней

Рис. 66. Современные схемы лечения Н. pylori-ассоциированной язвенной болезни у детей

дцатиперстную кишку, стимуляции кровоснабжения слизистых оболочек. Все это является результатом увеличения активности простагландина E_2 и простагличина, поскольку карбеноксолон тормозит ферменты, их инактивирующие. Он тормозит также образование тромбосана, обладающего ulcerогенным действием. Карбеноксолон назначают по 100 мг 3 раза в сутки через 1 ч после еды на первой неделе лечения, а затем по 50 мг 3 раза в сутки до заживления язвы (3–6 недель). Ликвиритон — экстракт из солодкового корня — назначают по 1 таблетке за 30–40 мин до еды 3 раза в сутки на протяжении 3–4 недель.

Гефарнил оказывает трофическое и регенерирующее действие. Назначают внутрь по 50 мг 3—4 раза в день (доза взрослого) или внутримышечно по 50 мг ежедневно в течение 4—5 недель. Гастрофарм — комбинированный препарат, содержащий высушенные лактобациллы, биологически активные продукты их жизнедеятельности, сахарозу. Препарат оказывает регенерирующее и антацидное действие, подавляет кислотность и протеолитическую активность желудочного сока, но преимущественно в фазе базальной секреции (этим он отличается от алмагеля, угнетающего указанную активность в период и базальной, и стимулированной секреции). Принимают гастрофарм по 1/2—2 таблетки 3 раза в день за 1/2—1 ч до еды. Курс лечения — 1 месяц.

Оксиферрискорбон обладает противовоспалительным и анальгетическим эффектом, усиливает репарацию слизистой оболочки, стимулирует пролиферацию ее эпителия и нормализует секреторную функцию. Содержимое 1 ампулы (0,003 г сухого вещества) растворяют в 3 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят глубоко в мышцу 2—3 мл (в зависимости от возраста) 1 раз в день. Курс лечения 20—30 дней.

В качестве «репаративов» применяют также метацил, пентоксил, рибоксин, облепиховое масло. Основным компонентом облепихового масла является витамин Е, препарат ускоряет заживление язв, эрозий. Его назначают по 1 чайной ложке 3—4 раза в день за 20 мин до еды на протяжении 2—3 недель. Анаболические стероиды (неробол, ретаболил и др.) из-за возможных нежелательных эффектов в период становления эндокринных функций растущего организма оправданы лишь у резко истощенных детей с язвенной болезнью. При кровотечении из язвы показано внутримышечное введение витамина К, или викасола, внутрь — раствор тромбина с аминакапроновой кислотой и адроксоном (1 ампулу сухого тромбина растворяют в 100 мл аминакапроновой кислоты и добавляют 1 мл 0,025%-го раствора адроксона) по столовой ложке 3 раза в день. При обильных и рецидивирующих кровотечениях — свежезамороженная плазма или концентрат факторов протромбинового комплекса — PPSB в дозе 15—30 ЕД на 1 кг, при выраженной анемии гемотрансфузии.

Хорошим средством в комплексе лечебных мероприятий является физиотерапия, которая применяется при отсутствии кровоточивости. Тепло рекомендуют применять в виде грелок, парафиновых аппликаций по 45—60 мин через 1—1,5 ч после еды. Позднее присоединяют УВЧ, диатермию, электрофорез с новокаином, магния сульфатом, кальция хлоридом на область надчревя с захватом пилорoduоденальной зоны. Физиотерапевтические процедуры снимают спазм мускулатуры, уменьшают боли, улучшают микроциркуляцию и трофику ткани. Дополнительным средством терапии является лечебная гимнастика. Необходима санация хронических очагов инфекции и лечение сопутствующих заболеваний.

Прогноз при язвенной болезни зависит от индивидуальных особенностей организма, настойчивости и систематичности в проведении лечебных мероприятий. У большинства детей уже первый курс лечения в стационаре приводит к полному заживлению язвы и выздоровлению. Однако несоблюдение в дальнейшем общего и диетического режима может привести к рецидиву болезни и осложнениям, например крово-

течению — от незначительного, обнаруживаемого исследованием кала на скрытую кровь, до массивного, с летальным исходом. Возможно развитие перигастрита, перидуоденита, стенозирование пилорoduodenальной области, пенетрация в другие органы, например в поджелудочную железу, прободение язвы с развитием перитонита.

Профилактика должна проводиться дифференцированно. Поскольку обострение язвенной болезни у детей чаще наблюдается в весеннее и осеннее время, когда увеличивается учебная нагрузка, следует в апреле-мае назначать диету № 5, седативные средства, антациды. При субацидозе рекомендуется применение капустного сока и витамина U.

ПРОФИЛАКТИКА. В течение первого года после выписки из стационара ребенка осматривает участковый врач и детский гастроэнтеролог каждые 3 месяца, в дальнейшем — 2 раза в год (весной и осенью). Эзофагогастродуоденоскопию желательно сделать через 6 месяцев после начала обострения для оценки эффективности проведенной терапии. Непрерывное фракционное желудочное зондирование с исследованием желудочного сока должно проводиться не реже 1 раза в год. Противорецидивное лечение проводят в весенний и осенний периоды. Принципы противорецидивной терапии тот же, что и лечения обострения (психический и физический покой, лечебное питание, медикаментозная терапия). Длительность курса — около 3—4 недель. Занятия физкультурой проводят в специальной группе (ЛФК). Школьнику, по показаниям, дают один дополнительный выходной в неделю.

ДИСКИНЕЗИИ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Дискинезия желчных путей — расстройство моторики мышечной стенки желчного пузыря и протоков, проявляющееся несогласованностью, чрезмерным или недостаточным сокращением желчного пузыря и сфинктеров, нарушениями отведения желчи в двенадцатиперстную кишку и сопровождающееся появлением болей в правом подреберье. Дискинезии составляют 70—75% всех болезней билиарной системы в детском возрасте.

В основе дискинезии внепеченочных желчных путей лежит нарушение взаимодействия иннервационной и паракринной систем, координирующих последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и системы сфинктеров.

Дискинезию желчных путей как самостоятельное первичное заболевание следует отличать от вторичной, обусловленной органическими заболеваниями желчных путей, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы. Первичная форма дискинезии составляет 12—20% всех случаев заболевания и может возникнуть при отсутствии органических изменений желчного пузыря и внепеченочных желчных ходов. Именно в таких случаях ее следует считать самостоятельной нозологической единицей. Дискинезия желчных путей может способствовать развитию

воспалительного процесса, камнеобразованию, а также сопутствовать или быть одним из проявлений желчнокаменной болезни, воспалительных заболеваний желчных путей, их аномалий (вторичные дискинезии желчных путей).

ЭТИОЛОГИЯ. Первичные дискинезии желчных путей вызывают прежде всего диетические погрешности: употребление недоброкачественной, избыточно жирной пищи, нерегулярные ее приемы, а также малоподвижный образ жизни, травмы солнечного сплетения. Важное значение в генезе дискинезий желчных путей имеет конституциональная предрасположенность (ваготропная или симпатико-тропная направленность вегетативного гомеостаза), а также психогенные факторы.

Мышечная слабость желчных путей может носить конституциональный характер при несбалансированном питании, нарушении гормональных влияний. Уменьшение выработки холицистокинина приводит к гипотонии желчного пузыря. Нарушение равновесия между продукцией секретина, соматостатина и других нейропептидов оказывает определенное влияние на сократительную функцию желчного пузыря и желчевыводящих путей. Снижению тонуса мускулатуры способствует также недостаточное образование тиреоидина, окситоцина, кортикостероидных и половых гормонов.

Вторичная дискинезия чаще всего обусловлена органическими заболеваниями желчных путей, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы. Однако некоторые органические заболевания протекают так малосимптомно, что вначале не распознаются или неверно трактуются как первичная дискинезия желчных путей. Особенно трудно бывает отличить первичную дискинезию желчных путей от некоторых их аномалий (перегиб желчного пузыря, врожденные перегородки его и др.). Вторичные дискинезии являются также проявлением воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастродуоденитов, дуоденитов, язвенной болезни, лямблиоза, гельминтозов, гепатита, дисбактериоза, инфекций и др.) или эндокринных (ожирение, сахарный диабет), неврозов. Нарушение функциональной деятельности желчного пузыря и желчевыводящих путей может быть проявлением аллергической реакции организма. Одной из причин функциональных нарушений этих органов являются интоксикации или воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта бактериальной или вирусной природы, воздействующие на нервно-мышечный аппарат желчного пузыря и желчных протоков, вызывая повышенное раздражение интрамуральных парасимпатических нервных узлов, симпатических ганглиев и моторных нервных окончаний сфинктеров Одди, Люткенса. Особое место среди причин дискинезий желчного пузыря и желчных путей занимает острый вирусный гепатит.

ПАТОГЕНЕЗ. Механизмы возникновения дискинезий билиарной системы у детей довольно вариабельны. С одной стороны, невроз с доминированием тонуса симпатического или парасимпатического отдела ЦНС приводит к стойким спазмам или гипотонии сфинктеров желчных путей, с другой — при болезнях двенадцатиперстной кишки нарушается секреция ею холецистокинина, а при заболеваниях желудка и других

отделов кишечника — секрция гастрина, нейрогормонов, которые также прямо или косвенно регулируют двигательную активность желчных путей. Дискинезия может быть следствием висцеро-висцеральных рефлексов с пораженных отделов желудочно-кишечного тракта, а также в случае повышения интрадуоденального давления возникает «запирающий» эффект сфинктера Одди: прекращается выделение желчи в кишечник и развивается синдром подпеченочного холестаза. При снижении интрадуоденального давления пассаж желчи в кишечник происходит еще до приема желчегонного завтрака.

Гипокинетическая форма дискинезии желчных путей (80% всех дискинезий) наблюдается чаще у детей с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Этому способствует выделение антихолецистокинина, избыточное количество которого значительно снижает образование холецистокинина в двенадцатиперстной кишке. Снижение его синтеза, являющегося холекинетическим агентом, еще более замедляет двигательную функцию желчного пузыря. При гиперкинетической форме дискинезии у больного чаще преобладает тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Раздражение блуждающего нерва приводит к сокращению желчного пузыря и спазму сфинктеров пузырного и общего протоков.

Нарушение нейрогуморальной деятельности приводят к дискоординации тонуса и двигательной функции желчного пузыря и желчных протоков с дальнейшим нарушением пассажа желчи в кишечник. Нарушение ритмики поступления желчи в кишечник уменьшает бактерицидные свойства верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ведет к дисбактериозам, дискинезиям кишечника. Длительно текущая дискинезия, вызывая застой и инфицирование желчи, заброс кишечного содержимого в желчный пузырь (рефлюкс), приводит к холециститу.

Болевой синдром при гиперкинетической форме дискинезии желчных путей является следствием внезапного повышения давления в желчном пузыре, который сокращается при внезапно возникшей гипертонии Люткенса или Одди. Болевой синдром при гипокинезии обусловлен преимущественным растяжением инфундибулярной части желчного пузыря.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В зависимости от этиологических факторов дискинезии желчных путей подразделяют на первичные и вторичные. Кроме того, выделяют две основные клинические формы этой патологии: гиперкинетическую (гипертоническую) и гипокинетическую (гипотоническую). При гипертонической (гипертонически-гиперкинетической) форме дискинезии тонус желчного пузыря и сфинктеров желчных протоков повышен, а при гипотонической (гипотонически-гипокинетической) тонус и двигательная активность желчных путей снижены. При гипертонической дискинезии выделяют варианты с гипертонией желчного пузыря или (и) пузырного протока и спазмом сфинктера Одди. При гипотонической дискинезии может быть гипотония пузыря или недостаточность сфинктера Одди.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клинические проявления дискинезии характеризуются общими симптомами, чаще всего — невротического характера, и непосредственно обусловлены нарушениями двига-

тельной функции желчевыводящих путей (так называемые местные симптомы). Клиническая картина заболевания определяется причиной, приведшей к дискинезии, и видом ее.

Нередко у таких больных возникают вазомоторный и нейровегетативный синдромы: потливость, тахикардия, гипотония, ощущение слабости, головная боль. У большинства больных имеются симптомы невроза: повышенная утомляемость, раздражительность, плаксивость, вспыльчивость. Наряду с этим дети жалуются на боли в правом подреберье, эпигастрии.

При гиперкинетической форме дискинезии желчных путей периодически возникает острая коликообразная, иногда сильная боль в правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку, плечо, а иногда в левую половину грудной клетки, область сердца. Боль, как правило, возникает внезапно, повторяется несколько раз в сутки, носит кратковременный характер, при этом не наблюдается повышения температуры тела, увеличения СОЭ, лейкоцитоза. Иногда приступы болей сопровождаются тошнотой, рвотой, нарушением функции кишечника.

Возникновение приступа боли в правом подреберье обусловлено не только погрешностями в еде, но и психоэмоциональным напряжением. Болевой синдром при гиперкинетической форме дискинезии желчных путей является следствием внезапного повышения давления в желчном пузыре, который сокращается также при внезапно возникшей гипертонии сфинктера Люткенса или Одди. Пальпаторно иногда отмечается болезненность в области проекции желчного пузыря. Могут быть положительными симптомы Василенко, Кера, Мерфи. Зоны кожной гиперестезии Захарьина—Геда в большинстве случаев отсутствуют. При пальпации живота вне периода обострения отмечается незначительная болезненность в области желчного пузыря и в подложечной области. Болевые точки, характерные для хронического холецистита, выражены нерезко или отсутствуют.

Гипокинетическая дискинезия характеризуется постоянной тупой, ноющей болью в правом подреберье без четкой иррадиации. Чрезмерные эмоции, а иногда и прием пищи усиливают болевые ощущения и чувство распиравания в правом подреберье. Больные часто жалуются на плохой аппетит, отрыжку, тошноту, горечь во рту, вздутие живота, запор (реже — понос). При пальпации — небольшая болезненность в области проекции желчного пузыря (в месте пересечения нижнего края печени с наружным краем правой прямой мышцы брюшной стенки).

Температура тела у детей нормальная, при клиническом анализе крови отклонений от возрастных норм, как правило, нет.

Диагностика дискинезии желчных путей базируется на характерной клинической картине, данных ультразвукового исследования, рентгенологического исследования желчных путей и желудочно-кишечного тракта, результатах фракционного дуоденального зондирования.

Для диагностики дискинезии наиболее важны данные клинического обследования — обнаружение болезненности при пальпации в области желчного пузыря (место пересечения правого края прямой мышцы живота с реберной дугой), что особенно четко выявляется при глубокой пальпации в момент вдоха. Очень важно тщательно оценить состояние вегетативной нервной системы и выявить признаки вегетативных нару-

шений. Обязательно также обследовать болевые точки, характерные для солярита, искать очаги хронической инфекции, яйца глистов и цисты лямблий в стуле (не менее 5 дней подряд).

Дискинезия желчных путей может протекать и с менее выраженными клиническими симптомами, поэтому для их диагностики необходимо применять дополнительные методы исследования. Помогает диагностике многомоментное дуоденальное зондирование, которое дает возможность разграничить нарушение тонуса и сократительно-эвакуаторной функции желчного пузыря, с одной стороны, и состояние сфинктерного аппарата внепеченочных желчных путей — с другой. Многомоментное дуоденальное зондирование проводится утром натощак. Олива дуоденального зонда устанавливается в нисходящей части двенадцатиперстной кишки. Механическое раздражение двенадцатиперстной кишки способствует открытию сфинктера Одди и отделению светло-желтой желчи из общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки (холедохус-фаза). Количество выделяемой по зонду желчи измеряется и фиксируется на графике каждые 5 мин в течение всего исследования. В графике отмечают также реакцию больного во время исследования и характер выделения желчи (прерывистый, непрерывистый).

После введения через зонд в двенадцатиперстную кишку первого раздражителя (40 мл 33%-го раствора магния сульфата, подогретого до 35—37° С) сфинктер Одди смыкается (фаза закрытого сфинктера Одди). Затем происходит рефлекторное открытие сфинктера Одди и выделение светло-желтой желчи порции А. Открытие сфинктера Люткенса, находящегося в месте перехода шейки желчного пузыря в пузырьный проток, характеризуется появлением темно-коричневой или оливкового цвета вязкой пузырьной желчи порции В.

Заканчивается зондирование открытием сфинктера Мирицци (расположенного в дистальной части общего печеночного протока) и получением янтарно-желтой желчи порции С. Для проверки состояния сократительно-эвакуаторной функции желчного пузыря в конце исследования через зонд вводят второй раздражитель (30 мл теплого оливкового масла или 50 мл 10%-го раствора сорбита; при отсутствии выделения желчи порции В вводят питуитрин подкожно или холецистокинин внутривенно). Введение оливкового масла или другого раздражителя вызывает повторное сокращение желчного пузыря и выделение желчи порции В лишь в случае его гипотонии. Таким образом, многомоментное дуоденальное зондирование дает возможность выделить 5 фаз. Первая фаза, или холедохус-фаза, длится 10—15 мин, в течение которых изливается 15—20 мл содержимого общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки.

Продолжительность второй фазы, или фазы закрытого сфинктера Одди, — от введения холецистокинетика до появления желчи — составляет 3—6 мин; в это время прекращается выделение желчи. Увеличение продолжительности фазы свидетельствует о спастическом состоянии сфинктера Одди.

Третья фаза, фаза выделения желчи порции А, длится 3—5 мин, в течение которых выделяется 3—5 мл светло-коричневой желчи; она начинается с момента открытия сфинктера Одди и до появления фазы

выделения желчи порции В, т.е. заканчивается открытием сфинктера Люткенса. Скорость выделения желчи в течение холедохус-фазы и фазы А-желчи — 1—2 мл/мин.

Четвертая фаза, пузырная фаза выделения желчи порции В, начинается с момента открытия сфинктера Люткенса и опорожнения желчного пузыря — появляется темно-оливковая порция В желчи (заканчивается появлением янтарно-желтой С-желчи). Длительность пузырной фазы (рефлекс Мельтцера—Лайона) зависит от двигательной активности желчного пузыря, а количество получаемой желчи — от его тонуса. У здоровых детей получают 30—50 мл порции В-желчи, время ее выделения составляет 20—25 мин. Адекватный пузырный рефлекс после введения раствора сульфата магния возникает не во всех случаях. При отсутствии пузырного рефлекса дуоденальное зондирование следует повторить; можно ввести еще 30 мл 33%-го раствора магния сульфата. Методом выбора является введение 30 мл подогретого до температуры 37—38° С оливкового или подсолнечного масла, чтобы получить уверенность в полном опорожнении желчного пузыря. Эти вещества как сильные холекинетики стимулируют секрецию холецистокинина, который более адекватно, чем магния сульфат, вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди.

Пятая фаза — печеночная, фаза С-желчи — от окончания выделения В-желчи длится обычно 10—20 мин, в течение которых выделяется 10—30 мл янтарно-желтой желчи.

Дуоденальное зондирование не должно вызывать каких-либо болезненных ощущений. Боли на различных этапах зондирования указывают на патологические изменения в системе желчевыводящих путей. В зависимости от времени наступления соответствующего рефлекса, продолжительности выделения желчи и его объема в ответ на раздражитель можно составить представление о степени выраженности патологических изменений в системе желчевыводящих путей.

У больных с гипокINETической формой пузырный рефлекс непостоянен, часто ослаблен, желчь выделяется с большими промежутками, нередко лишь при применении сильного раздражителя. Рефлекс Мельтцера—Лайона удлиняется до 60 мин и более. При ослаблении тонуса сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (Одди) желчь сразу после введения зонда вытекает, дифференцировка порций А, В, С затруднена. Порция В выделяется в повышенном количестве (более 60 мл) и длительно (время желчи В свыше 25 мин) из-за атонического холестаза, но время закрытого сфинктера Одди мало (менее 3 мин). Зондирование у таких больных чаще всего приносит уменьшение боли в правом подреберье.

При дуоденальном зондировании у больных с гиперкинетической (гипертонической) формой дискинезии пузырный рефлекс лабилен и иногда получается до введения сульфата магния, а иногда — через 2—3 ч или совсем не получается. Количество желчи порции В чаще увеличено, течет она медленно, концентрированная (спастический холестаз).

Дифференцировке видов дискинезии помогают и результаты контрастной холецистографии. У детей с гиперкинетической формой дискинезии при оральной холецистографии наблюдается усиленное сокращение желчного пузыря в ответ на желчегонный завтрак. Аналогичные

данные получают при ультразвуковом исследовании. При гипокINETической форме при оральной холецистографии отмечается грушевидная форма желчного пузыря, частые деформации, слабое сокращение. Ультразвуковое исследование подтверждает эти данные, а в просвете желчного пузыря нередко регистрируется осадок в виде эхопозитивных включений.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить органические заболевания желчных путей (холецистит, холангит, желчнокаменная болезнь и др.), поражение печени, солярит, мезентериальный лимфаденит, при которых дискинезия желчных путей носит вторичный характер. Следует также различать такие заболевания, как гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, колит, аппендицит и др., помня, что и при них по типу висцеро-висцеральных рефлексов возможно возникновение дискинезии желчных путей.

Преобладание в клинической картине общевротических симптомов с явлениями вегетативной дисфункции, кратковременность болевого синдрома, отсутствие выраженной болезненности при пальпации области желчного пузыря вне периода обострения и зон кожной гиперестезии, обычно нормальная температура тела, отсутствие сдвигов в анализах крови — все это характерно для функционального расстройства моторики желчевыделительной системы (*табл. 78*). При гипертонической форме дискинезии желчевыделительной системы интенсивность приступа боли может симулировать печеночную колику, однако отсутствует напряжение мышц живота; симптомы Мерфи, Ортнера, Мюсси не выражены. При гипотонической форме дискинезии клиническая картина большей частью характеризуется ощущением тяжести, распираания в области правого подреберья. Больные предъявляют жалобы на запоры и диспепсию. Нередко удается прощупать желчный пузырь. Увеличение печени нехарактерно для дискинезии желчных путей. Лабильность пузырного рефлекса, выделение увеличенного (при гипотонии) и уменьшенного (при гипертонии) количества желчи порции В, изменение ритма желчеотделения — признаки, свойственные дискинезиям желчного пузыря и желчных протоков.

Исследование липидного комплекса желчи имеет определенное значение в дифференциальной диагностике. В состав липидного комплекса входят желчные кислоты, холестерин, билирубин, фосфолипиды и небольшое количество белка. Липидный комплекс осуществляет транспорт липидов из печени в тонкую кишку, а также обеспечивает коллоидную устойчивость желчи. Его определяют методом электрофореза на бумаге. У больных дискинезией без воспалительных изменений в желчевыводящих путях часовой дебит желчных кислот составляет 400—600 мг. В норме содержание липидного комплекса в порции В-желчи равно 700—800 мг% (8 г/л), в С-желчи — 400—500 мг% (4—5 г/л). При хроническом холецистите, гепатите, желчнокаменной болезни происходит снижение часового дебита желчных кислот до 100 мг (1 г/л) и ниже, а липидного комплекса — до 100 мг% (1 г/л) и ниже (порции В и С).

При диагностике дискинезии желчного пузыря, желчных путей необходимо исключить их аномалию (сифонопатия, перегиб пузыря, его

перегородки и др.), а также воспалительные процессы в них. При аномалиях сифона желчного пузыря (острые углы между шейкой, воронкой, пузырьным протоком, спиральные клапаны в перегородке, обуславливающие штопорообразную извилистость и сужение их просвета) возникают приступы резких болей, однако при рентгенологическом и ультразвуковом исследованиях камни не выявляются; рентгенологически определяют удлинение и чрезмерную выраженность кривизны сифона, шаровидный желчный пузырь, который, как и при гипотонической дискинезии, недостаточно опорожняется после пробного завтрака.

Нередко бывает трудно разграничить дискинезию желчных путей и хронический холецистит (*табл. 78*). При хроническом холецистите приступы болей в правом подреберье чаще всего возникают после нарушения диеты, интеркуррентных инфекций, физического напряжения. При дискинезиях боль чаще всего появляется после волнения, нервного переутомления, реже — от нарушения диеты. Боль непостоянная, незакономерная: то несколько раз в неделю, то долго отсутствует, непостоянная. Острая боль длится от нескольких секунд до нескольких минут; периоды обострения болей не превышают более суток. При хроническом холецистите боль в правом подреберье может продолжаться неделями и месяцами, чаще всего — постоянная. Острая боль может беспокоить часами или минутами, иррадиировать под лопатку справа, сопровождаться ознобом (повышением температуры тела), тошнотой, горечью во рту, рвотой, иногда — поносом. При дискинезии ознобов не бывает, но возникает картина вегетативного криза: боль в области сердца, головная боль, онемение конечностей, потливость. Боль в правом подреберье чаще всего распространяется в подложечную область. При дискинезии боль может прекратиться самостоятельно или же при пользовании грелкой. При холецистите чаще всего облегчение наступает от спазмолитических средств.

При пальпации живота у больных холециститом выявляются болевые пальпаторные точки как в период обострения, так и вне его, выражены зоны гиперестезии. При дискинезии во время приступа определяется болезненность в области проекции желчного пузыря, вне приступа — боль при пальпации отсутствует или слабо выражена. При дифференциальной диагностике существенную помощь оказывают дополнительные методы исследования, в частности, данные дуоденального зондирования.

При холецистографии признаком холецистита является ослабление тени желчного пузыря в результате нарушения концентрационной функции, его деформация, изменение опорожнения. В выраженных случаях регистрируются такие симптомы, как отсутствие слоистости желчи и краевых теневых полосок, быстрое опускание контрастированной желчи в дистальный отдел пузыря. При дискинезии тень желчного пузыря интенсивная. Форма, положение и опорожнение меняются при разных формах дискинезии. УЗИ желчного пузыря позволяет определить не только форму, размеры, но и состояние наружных и внутренних контуров, толщину и структуру стенок, дополнительные включения в его полости, сократительную способность. УЗИ желчного пузыря и желчевыводящих путей имеет важное значение в дифференциальной диагностике первичной дискинезии желчного пузыря.

**Дифференциально-диагностические критерии
дискинезии желчевыводящих путей и хронического
холецистита у детей**

Критерии	Форма дискинезии		Хронический холецистит
	гипертоническая	гипотоническая	
Анамнез	Невротические реакции, эмоциональные нагрузки, лабильность вегетативной нервной системы	Отрицательные эмоции, физические нагрузки	Слабость, вялость, признаки интоксикации, полигиповитаминоз
Сезонность обострения	Осенне-весенний период	Нехарактерна	Осенне-весенний период
Длительность заболевания	До 1 года	1—1,5 года	1,5—2 года
Болевой синдром:			
постоянные боли	Нехарактерны	Характерны	Характерны
связь с погрешностями в диете	Через 30—40 мин после приема холодной пищи	Через 1—2 ч после приема пищи, особенно жирной	Через 1—2 ч после приема пищи, особенно жирной и жареной
Приступообразная боль	Характерна	Нехарактерна	Характерна
Локализация болей в правом подреберье	—	Характерна	—
Ноющие тупые боли	Нехарактерны	Характерны	Характерны
Иррадиация	Нехарактерна	Нехарактерна	В правое плечо и лопатку
Длительность болевого синдрома	Кратковременные	Длительные	Схваткообразные, 1—5 дней Тупые, 2—3 недели
Диспептический синдром:			
рвота	Характерна	Иногда	Характерна
тошнота	—	Характерна	—
запоры	Нехарактерны	Характерны	Характерны
отрыжка	Нехарактерна	Характерна	Характерна
горечь во рту	—	—	—

Критерии	Форма дискинезии		Хронический холецистит
	гипертоническая	гипотоническая	
Пониженное питание	Нехарактерно	Нехарактерно	Характерно
Кожа	Без особенностей	Без особенностей	Бледная, сухая
Язык	Не обложен	Не обложен	Обложен белым налетом, запах изо рта
Мышечное напряжение	Отсутствует	Отсутствует	Характерно
Болезненность при пальпации в правом подреберье	Характерна	Характерна	Характерна
Вздутие живота	Нехарактерно	Характерно	Характерно
Пузырные симптомы	Выражены нерезко	Выражены нерезко	Положительные
Интоксикация	Отсутствует	Отсутствует	Выражена
Данные дуоденального зондирования	Увеличение фазы закрытого сфинктера Одди до 6 мин и более, уменьшение объема порции В и продолжительности выделения пузырной желчи	Сокращение фазы закрытого сфинктера Одди, удлинение рефлексорного периода. Снижение скорости выделения желчи	В осадке слизь, песок, кристаллы
Холецистография	Пузырь овальной формы, сокращение более чем на 1/2 после желчегонного завтрака	Пузырь увеличен, грушевидный, сокращение менее чем на 1/2	Сокращение в зависимости от вида дискинезии, нарушение концентрационной функции
Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря	Сокращение желчного пузыря более чем на 1/2 после желчегонного завтрака	Резкое замедление или полное отсутствие сокращения желчного пузыря, уплотнение его стенок, наличие в просвете хлопьев слизи	Нарушение кинетики желчного пузыря, уплотнение и утолщение стенок, наличие в просвете пузыря хлопьев слизи, песка, осадка

Критерии	Форма дискинезии		Хронический холецистит
	гипертоническая	гипотоническая	
Гепатобили-сцинтиграфия	Ускорение выхода радиофарм-препарата (РФП) в кишечник, сокращение латентного периода, усиление двигательной функции желчного пузыря	Удлинение времени накопления РФП в желчном пузыре, удлинение латентного периода, снижение двигательной функции желчного пузыря	Снижение поглотительной и выделительной функций желчного пузыря и нарушение двигательной функции его
Биохимия желчи	Снижение активности гистидазы и уроканиназы, нормальные показатели лизоцима и щелочной фосфатазы	Снижение активности гистидазы и уроканиназы, повышение активности щелочной фосфатазы, понижение уровня лизоцима	Резкое повышение активности щелочной фосфатазы и снижение уровня лизоцима
Биохимические показатели крови	Без изменений	Небольшое увеличение активности щелочной фосфатазы	Повышение активности щелочной фосфатазы, β -липопротеидов
Периферическая кровь	Без изменений	Без изменений	Лейкоцитоз, увеличение СОЭ, сдвиг влево, анемия

Дифференциальная диагностика дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих протоков от дуоденита основывается на дополнительных методах исследования, так как клиника хронического дуоденита не имеет закономерных признаков: боли нечетко локализованы, отчетливой периодичности их не наблюдается, могут иррадиировать за грудину, по ходу реберных дуг. Иногда жалобы больных такие же, как при гастрите или хроническом холецистите. При пальпации живота может быть болезненность в пилородуоденальной зоне. При дуоденальном зондировании максимальные изменения выявляются в желчи порции А; из-за увеличения количества слизи желчь мутная, вязкая. При микроскопическом исследовании обнаруживают много слущенных эпителиальных клеток, эритроцитов, большое количество лейкоцитов в хлопьях слизи, лейкоцитойды.

Хронический дуоденит характеризуется нарушениями моторной функции двенадцатиперстной кишки и рельефа слизистой оболочки. Рентгено-

логически часто наблюдают раздраженную луковицу, ускоренное продвижение контрастной массы по двенадцатиперстной кишке, сочетающееся с задержкой ее перед спастически сокращенными участками, которые чередуются с атоническими. Эндоскопическое исследование с прицельной биопсией расширяет возможность отличить функциональные нарушения двенадцатиперстной кишки от воспалительных изменений.

Диагностика хронического панкреатита базируется на определении характера болей, данных рентгенологических и ультразвуковых исследований, показателях внешней секреции поджелудочной железы, определении активности амилазы в крови и моче и других ферментов, результатах цитологических исследований.

ЛЕЧЕНИЕ. Дискинезия желчных путей требует систематического лечения. Общий принцип лечения состоит в улучшении нейрогуморальных регуляторных механизмов желчевыделения, устранении дисфункции вегетативной нервной системы и патологических рефлексов на мышцы желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров. По возможности следует выявить в каждом случае основные этиологические и патогенетические факторы, чтобы активно воздействовать на них. В частности, устранение и лечение невротических и гипоталамо-гипофизарных расстройств, борьба с инфекцией, неполноценным и нерегулярным питанием, с заболеваниями пищеварительной системы, гормональными расстройствами и т.д.

Для уменьшения невротических и гипоталамо-гипофизарных расстройств необходимо создать благоприятные условия жизни, устранить конфликтные ситуации. Для нормализации функционального состояния центральной нервной системы показано применение в одних случаях седативных средств, в других — тонизирующих. Больным с головной болью или другими церебральными невротическими симптомами можно рекомендовать анальгин, реже — спазмовералгин или баралгин. Хороший эффект могут оказать седативные средства: 2%-й раствор натрия бромид (по 5—10 мл 2—3 раза в сутки), седуксен (диазепам, реланиум) по 1—2 мг 1—2 раза в сутки, сонাপакс (по 5—10 мг 1—2 раза в сутки), элениум (по 1—2 мг 1—2 раза в сутки). Мышечно-расслабляющий эффект этих препаратов обусловлен их влиянием на центральную нервную систему, а миорелаксация — тормозящим влиянием на полисинаптические спинальные рефлексy. Дозу и продолжительность лечения устанавливают индивидуально, так как возможно побочное действие (сонливость, диспепсия, возникновение психической зависимости). В некоторых случаях можно прибегать к назначению малых транквилизаторов, которые оказывают меньшее общее угнетающее действие и в терапевтических дозах не вызывают выраженной миорелаксации (триоксазин по 1/2—1 таблетке (0,3 г) 1—2 раза в сутки и др.). Используют также средства, обладающие седативным эффектом (беллоид, беллатаминал, корвалол, препараты валерианы, ново-пассит, настой травы пустырника и др.). Они могут усилить действие снотворных, нейротропных успокаивающих препаратов.

При гипотонически-гипокинетическом состоянии желчного пузыря рекомендуются препараты, оказывающие тонизирующее действие: настойки элеутерококка, пантокрина, женьшеня, леузеи.

При явлениях гипертонии желчного пузыря и сфинктеров желчных протоков показано применение препаратов преимущественно миотропного спазмолитического действия: папаверин, но-шпа, галидор, ганглерон, платифиллин, эуфиллин (табл. 79).

Больным гипокинетически-гипотонической формой дискинезии желчного пузыря назначают диету с достаточным количеством желчегонных продуктов. Принимать пищу следует не менее 5 раз в сутки, так как дробное питание является лучшим стимулятором желчеотделения. Последний прием пищи — за 3–4 ч до ночного сна. В основу должна быть положена диета № 5 (по Певзнеру). Однако при гипотонии желчного пузыря рекомендуется употреблять в значительном количестве растительные масла (1–2 чайные ложки 3–4 раза в день перед едой), сливки, яйца (по 1–2 штуки в день, лучше всмятку), фрукты, овощи, ржаной хлеб и другие продукты, способствующие опорожнению кишечника, что рефлекторно стимулирует и эвакуацию желчи из желчного пузыря. Кроме того, при гипокинетической дискинезии желчного пузыря и желчных протоков назначают диету, обогащенную солями магния, грубой растительной клетчаткой (отруби, гречневая каша, морковь, творог, капуста, помидоры, яблоки, мясо, отвар шиповника). Необходимо не реже одного раза в неделю проводить «слепые» тюбажи. Желательно 1 раз в 2–3 недели проводить дуоденальное зондирование (при хорошей его переносимости).

Целесообразно применять средства, способствующие выделению желчи из желчного пузыря в кишечник. Большинство желчегонных средств оказывает комбинированное действие, усиливая секрецию желчи и облегчая ее поступление в кишечник. Некоторые препараты оказывают противовоспалительное (циквалон) и антибактериальное (никотин) действие.

Многие холеретики содержат желчные кислоты: аллохол, холензим, хологон или кислота дегидрохолевая, дехолин. Другие относятся к синтетическому ряду: никотин, оксафенамид, циквалон. Истинные холеретики улучшают как секреторные, так и фильтрационные процессы желчеобразования. Они увеличивают содержание в желчи холатов, повышая холатохолестериновый коэффициент, тем самым снижают возможность выпадения холестерина желчи в осадок и образования камней. Повышая секрецию желчи, желчегонные лекарственные средства увеличивают ее ток по желчным ходам, уменьшают интенсивность воспалительного процесса, предупреждают распространение восходящей инфекции по желчным ходам. По усмотрению врача назначают одно из следующих лекарств: аллохол внутрь по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды; холензим по 0,1–0,3 г 2–3 раза в день после еды. Курс лечения — 2–4 недели. Никотин (0,5 г в таблетке) назначают по 1/2–1 таблетке 3 раза в день за 20–30 мин до еды, курс лечения 10–14 дней; оксафенамид (по 0,25 г в таблетке) по 1/2–1 таблетке 3 раза в день перед едой, курс лечения 15–20 дней; циквалон (0,1 г в таблетке) по 1/2–1 таблетке 3–4 раза в день перед едой, курс лечения 3–4 нед.

Из холекинетиков назначают также берберина бисульфат по 3–5 мг 3 раза в день перед едой, курс лечения — 2–4 недели; фламин (сухой концентрат цветов бессмертника) по 1/2–1 таблетке (0,05 г) 3 раза в день за 30 мин до еды, курс лечения — 10–40 дней; холагол по 3–5 капель на кусочке сахара 3 раза в день за 30 мин до еды; холосас по 1 чайной

Схема лечения форм дискинезий желчного пузыря (А.В. Мазурин)

Лечебные мероприятия	Дискинезия	
	гипотонически-гипокинетическая	гипертонически-гиперкинетическая
Диета	Стол № 5, по Певзнеру. Рекомендуются продукты желчегонного действия, содержащие растительную клетчатку	Диеты № 5, 5а. Ограничение механических и химических пищевых раздражителей, жиров
Нейротропные средства	Преимущественно стимулирующего действия: кофеин, элеутерококк, пантокрин, женьшень, ФиБС, экстракт алоэ	Преимущественно седативного действия: транквилизаторы, новокаин, в том числе интрадуоденально
Спазмолитические препараты	Применение не показано	Показаны: папаверин, но-шпа, ганглиоблокаторы
Тепловые процедуры	Применяются только в период обострения	Широко рекомендуются
Лечебная физкультура	Назначение широко показано, тонизирующего типа	Щадящая методика
Физиотерапевтические процедуры	Тонизирующего типа: фарадизация, гальванизация, диадинамотерапия, грязелечение	Седативного типа: электрофорез новокаина, папаверина, сульфата магния, воротник, по Щербакову
Дуоденальные зондирования, тюбажи	Проведение широко показано (не реже 2—3 раз в неделю)	Назначают с осторожностью
Минеральные воды	Высокой и средней минерализации, комнатной температуры, преимущественно сульфатонатриевые и сульфатомagneиные 3 раза в день, не более 300—400 мл в день на 2 приема	Гидрокарбонатно-хлоридно-натриевые, относительно низкой минерализации, с низким содержанием газа, в теплом виде, до 5—6 раз в день небольшими порциями

ложке 2—3 раза в день; холецин (в 1 таблетке 0,15 г) по 2 таблетки 3 раза в день за 15—20 мин до еды. После уменьшения болей дозу постепенно снижают до 3—4 таблеток в день, курс лечения — 3—4 недели. Лекарства обычно хорошо переносятся. В отдельных случаях может быть послабляющее действие.

Желчегонные препараты растительного происхождения нередко назначают в сочетании друг с другом в виде так называемого желчегонного сбора или чая. Чаще всего в его состав входят цветки бессмертника песчаного (4 части), листья или трава тысячелистника (3 или 2 части), плоды кориандра (2 части). Оба сбора выпускают в упаковке по 100 г: одну столовую ложку заварить двумя стаканами кипятка, настоять 20 мин, процедить. Принимать по 1/4—1/2 стакана 3 раза в день за полчаса до еды. В составе желчегонного чая могут быть кукурузные рыльца, пижма обыкновенная, шиповник. Назначают в виде отвара по 1/3 стакана 2—3 раза в день в промежутках между приемом пищи.

Больным следует рекомендовать питье высокоминерализованных вод (Ессентуки № 17, Арзни, Баталинская) комнатной температуры (19—22° С) по 50—150 мл 2—3 раза в день за 30—90 мин до еды, не более 500 мл/сут. Показаны также физиотерапевтические методы лечения (фарадизация, гальванизация, диадинамотерапия). Широко применяется тонизирующая лечебная физкультура.

При гиперкинетической форме дискинезии желчных путей рекомендуются диеты № 5, № 5а (по Певзнеру), ограниченное употребление механических и химических пищевых раздражителей, жиров, нейротропные средства преимущественно седативного действия (бром, транквилизаторы, барбитураты, новокаин, в том числе интрадуоденально по 50—100 мл 0,25%-го раствора). Широкое применение в лечении дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей получил препарат метаклопрамид (церукал, реглан). Препарат оказывает регулирующее влияние на функции желудочно-кишечного тракта, усиливает тонус и перистальтику пищеварительного тракта, снимает спазмы, ускоряет эвакуацию пищи из желудка.

При гиперкинетической дискинезии желчевыводящих путей сначала назначают внутримышечно инъекции церукала по 0,5—1 мг на 1 кг массы тела в сутки (2 мл содержит 10 мг препарата) 2—3 раза в день за 30 мин до еды в течение 3—5 дней. При парентеральном введении разовая доза для детей старшего возраста не должна превышать 2 мл 0,5%-го раствора. Затем инъекции заменяют таблетками: по 1/2—1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 40 мин до еды в течение 7—10 дней.

Вместо церукала можно назначать препараты, снимающие спазм гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, т.е. обладающие миотропным действием. Основными из них являются папаверин и но-шпа. В зависимости от выраженности гиперкинезии назначают внутримышечные инъекции одного из них по 1—2 мл 1—2 раза в сутки в течение 5—7 дней. В последующем рекомендуются таблетки папаверина или но-шпы — 1/2—1 таблетки (0,04 г) 3 раза в сутки (7—10 дней). Курс лечения может продолжаться от 2 до 4 недель в зависимости от времени достижения терапевтического эффекта. Можно также использовать платифиллин, который вводят подкожно по 0,01—0,015 мг на 1 кг массы тела 0,2%-го раствора 1—3 раза в сутки или назначают внутрь по 0,1 мг на 1 кг массы тела 2—3 раза в день до еды в течение 7—14 дней.

Застой желчи в желчном пузыре может способствовать его инфицированию и развитию воспалительного процесса. Поэтому от дуоденаль-

ного зондирования при гиперкинетической форме дискинезии желчного пузыря отказываться вряд ли всегда целесообразно, но проводить его надо с осторожностью. При нерациональном зондировании может усиливаться спазм пузыря, сфинктеров желчевыводящих протоков, возникнуть приступ болей в правом подреберье как во время, так и после этой процедуры. Для улучшения желчеотделения за 10—15 мин до введения зонда сделать инъекцию 2 мл 2%-го раствора папаверина или 2 мл раствора но-шпы (внутримышечно).

Таким больным назначают минеральные воды относительно малой минерализации, с низким содержанием газа, в горячем виде, до 500 мл 5—6 раз в сутки (Славяновская, Смирновская, Ессентуки № 4, 20, Нарзан). Широко применяются тепловые процедуры, физиотерапевтические методы лечения (электрофорез новокаина, папаверина, магнезия сульфата). Назначается лечебная физкультура по щадящей методике.

При дискинезии желчевыводящих путей всегда показано санаторно-курортное лечение. При рекомендации питьевых курортов следует учитывать тип дискинезии и состав минеральных вод.

ПРОФИЛАКТИКА. Для предупреждения возникновения функциональных расстройств в желчевыделительной системе необходимо соблюдать режим труда и отдыха, полноценно и регулярно питаться. Целесообразна выработка адекватных нервно-психических реакций на раздражители окружающей среды. Большое значение имеет также своевременное лечение заболеваний, санация очагов инфекции, устранение причин, которые могут привести к возникновению дискинезии желчных путей. Запрещаются чрезмерное употребление жирной пищи. Прогноз при дискинезиях желчных путей благоприятный. При заболеваниях, вызывающих вторичную дискинезию желчного пузыря, желчевыводящих путей (язвенная болезнь, гастрит, хронический холецистит и др.), прогноз зависит от течения основного заболевания.

ОСТРЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ

i

Острый холецистит — микробно-воспалительное поражение желчного пузыря. Острое воспаление желчного пузыря встречается у детей редко, но мальчики болеют в 2 раза чаще девочек.

ЭТИОЛОГИЯ. В большинстве случаев острый холецистит обусловлен кишечной палочкой, стафило- и стрептококками, реже — анаэробной флорой. В некоторых случаях имеет значение инвазия гельминтами (аскаридами и др.).

ПАТОГЕНЕЗ. Инфекция проникает в желчный пузырь гематогенным, лимфогенным или восходящим энтерогенным путем. Важнейшим предрасполагающим условием для возникновения острого холецистита является застой желчи в желчном пузыре. К этому предрасполагают аномалии сосудов и желчевыводящих путей (заворот желчного пузыря, пегрив шейки и др.), а также забрасывание ферментов поджелудочной

железы. Считают, что у 60—65% больных острый холецистит обусловлен аномалиями развития.

КЛАССИФИКАЦИЯ предусматривает выделение катаральных, флегмонозных и деструктивных форм острого холецистита у детей.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Заболевание начинается внезапно, среди состояния полного здоровья, чаще — в ночное время. У ребенка повышается температура тела до 38—39° С и появляются схваткообразные боли в правом подреберье, эпигастральной области, а иногда и по всему животу. Приступ болей может длиться от нескольких минут до нескольких часов. Боли могут иррадиировать в правое плечо, лопатку, правую часть поясницы. Иррадиация боли в другие участки у детей встречается редко. Болевой приступ сопровождается у половины больных тошнотой, рвотой с примесью желчи. Боли усиливаются в положении на правом боку. Часто отчетливо выражены явления интоксикации: кожа бледная, влажная, губы и слизистые оболочки рта сухие, язык обложен, головная боль, отсутствие аппетита, задержка стула, тахикардия, а у некоторых больных — эпилептиформные припадки, судороги, обмороки, менингеальные симптомы. Желтушность кожи и склер, обусловленная холестазом, непостоянна и возникает примерно в половине наблюдений.

При осмотре живота отмечается некоторое его вздутие, отставание верхних отделов при дыхании. При пальпации находят ригидность мышц передней брюшной стенки справа, больше — в верхних отделах и в подреберье. Иногда локализация болезненности может быть не столь типичной. Как правило, положительны симптомы Ортнера, Мерфи, Кера. Нередко положителен симптом Щеткина—Блюмберга.

В общем анализе крови у больных острым холециститом выявляют лейкоцитоз ($10\text{--}20 \cdot 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом, увеличенную СОЭ. У некоторых больных имеются преходящие изменения в моче в виде микрогематурии и микроальбуминурии (проявление так называемой инфекционной почки).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина острого холецистита требует дифференцировать его от аппендицита, эпидемического гепатита, правосторонней крупозной пневмонии, острого гастрита, пиелонефрита, абдоминальной формы болезни Шенлейна—Геноха, обострения хронического холецистита.

ЛЕЧЕНИЕ. Больные подлежат госпитализации. При флегмонозной и гангренозных формах показано неотложное хирургическое вмешательство. При катаральной форме необходимы строгий постельный режим, покой, холод на живот, воздержание от приема пищи (разрешается только чай с сахаром, теплые минеральные воды). Назначаются антибиотики широкого спектра действия (ампиокс, гентамицин, цефамезин и др.). Для снятия болевого синдрома применяют спазмолитические и анальгезирующие препараты (атропин, платифиллин, папаверин, но-шпа, баралгин и др.), в тяжелых случаях — промедол, пантопон. С дезинтоксикационной целью проводят инфузионную терапию (5%-й раствор глюкозы, гемодез), антиферментные препараты (контрикал и др.).

ХРОНИЧЕСКИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Хронический холецистит — хронический воспалительный процесс в желчном пузыре и желчевыводительных путях. Заболевание практически всегда имеет вторичное происхождение и развивается на фоне дисхолии, дискинезии, врожденных аномалий желчных путей и очень редко хронический холецистит — следствие острого холецистита. Заболевание имеет высокую распространенность, которая составляет 30,8 на 1000 детского населения, в 2—3 раза чаще встречается у девочек, преимущественно у детей школьного возраста.

ЭТИОЛОГИЯ. Воспалительный процесс стенки желчного пузыря может быть вызван как инфекционными, так и неинфекционными агентами. Воспалительный процесс в желчном пузыре, как правило, имеет бактериальное происхождение, реже — вирусное. При бактериологическом исследовании чаще обнаруживают кишечную палочку, стафилококки, энтерококки, протей и реже — другие бактерии. В последнее время часто стали выявлять анаэробную инфекцию (бактероиды, клостридии). Роль лямблий в генезе заболевания остается дискуссионной. Лямблии, раздражая слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, нарушают ее моторику, что, в конечном итоге, приводит к застою желчи, снижению ее бактерициднойTM и возможности инфицирования желчевыводящих путей. Кроме того, вирусы эпидемического гепатита (реже — аденовирусы и энтеровирусы) могут вызывать воспалительный процесс в стенке желчных путей и без участия бактерий.

Абактериальный воспалительный процесс в желчных путях может быть вызван забросом желудочного и панкреатических соков за счет дуоденобилиарного рефлюкса при гипотонической дискинезии, паразитами (печеночная и кишечная двуустки и др.), аллергическими реакциями при atopическом диатезе.

ПАТОГЕНЕЗ. Путь проникновения инфекции в желчный пузырь может быть либо восходящим из просвета кишечника через ductus choledochus, либо лимфогенным (тоже чаще из кишечника), либо гематогенным (из полости рта, носоглотки, легких, почек и других органов). Микробы, попадая из желчного пузыря в кишечник, могут в дальнейшем через воротную вену вновь проникнуть в печень, а оттуда — в желчные пути. Лимфогенным путем микробы из желчного пузыря попадают в поджелудочную железу, затем через воротную вену вновь в печень.

Предрасполагающими факторами к развитию холецистита являются аномалии желчевыводящих путей, дискинезии, дисхолии (сгущение желчи, изменения ее физико-коллоидных свойств, pH, бактерицидности), дисбактериозы. К дисхолии приводят инфекционные поражения печени (эпидемический гепатит, инфекционный мононуклеоз и другие вирусные поражения печени), алиментарные нарушения и расстройства обмена (ожирение, сахарный диабет и др.). Отмечена важнейшая роль дискинезии в патогенезе холецистита. Особенно типично развитие холецистита у больных с гипотоническими дискинезиями и одновременным наличием дисбактериоза. Вследствие тесной анатомической и функциональной связи органов пищеварения при воспалительных заболеваниях желчных

путей довольно быстро нарушается функциональное состояние и других органов.

При холецистите у детей редко поражается один из отделов желчевыводящих путей. Обычно процесс начинается в воронкошеечно-протоковой зоне, т.е. возникает шеечный холецистит, но в дальнейшем воспалительные изменения находят как в желчных протоках, так и в стенке желчного пузыря, а нередко — во внутрипеченочных желчных протоках (холецистохолангит).

Формирование воспалительного поражения билиарной системы в значительной степени зависит от состояния защитных сил организма, в том числе специфических и неспецифических факторов защиты. Значение придают состоянию фагоцитоза, системе комплемента, активности факторов местной защиты (лизоцим) и др. Велика роль нарушений перекисного окисления липидов, портального кровообращения, регуляции секреции желчи, физико-химических ее свойств, состояния моторной деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки.

Наиболее часто и рано в патологический процесс вовлекаются желудок, поджелудочная железа, печень, реже в дальнейшем — и сердечно-сосудистая система; наблюдаются расстройства обмена веществ (прежде всего — обмена жирорастворимых витаминов). Отсюда возможность создания порочных кругов: воспалительные и функциональные поражения желчных путей способствуют дуодениту, гастриту, дисбактериозу, а те, в свою очередь, поддерживают дискинезию. При этом у конкретного больного не всегда легко разобраться, что является первичным и что — вторичным. Нарушения функции печени, обмена витаминов создают условия для частого формирования у больных холециститом различных дерматитов.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Заболевание развивается постепенно и характеризуется упорным, волнообразным течением. Характерны жалобы на слабость, быструю утомляемость, раздражительность, головные боли, субфебрильную температуру (около 25% жалоб), потливость, тошноту, горечь во рту, пониженный аппетит, реже — рвоту, отрыжку, запор или неустойчивый стул, дерматиты.

Наиболее частым симптомом холецистита являются боли в животе. Боли ноющие, давящие, тупые, усиливаются после приема холодной, жирной, жареной пищи, острых блюд, газированных напитков. Боли могут быть и не связаны с приемом пищи, а возникать после физического переутомления, нервного напряжения или без видимой причины. Периодически боли принимают приступообразный характер и тогда бывают колющими, режущими и продолжаются от получаса до нескольких часов. Локализация болей может быть различной — в правом подреберье, в эпигастрии и у части больных — без определенной локализации.

Из объективных симптомов холецистита у детей чаще всего находят следующие: резистентность мышц в правом подреберье, симптом Кера (болезненность в точке желчного пузыря, усиливающаяся в момент вдоха), симптом Ортнера (болезненность при косом ударе по правому подреберью), симптом Мерфи (резкая болезненность на входе при глубокой пальпации в правом подреберье, больной иногда даже прерывает вдох), симптом Лепине (болезненность при постукивании согнутыми

пальцами в области желчного пузыря), болезненность при пальпации в эпигастральной области, зонах Захарьина—Геда, Боаса, глубокой пальпации в треугольнике Шоффара.

При доминировании воспалительного процесса в желчных протоках особенно выражены болевой и диспептический синдромы, увеличена (на 3—4 см) и плотна печень; она резко болезненна при пальпации. Боли в животе нередко локализуются вокруг пупка, иррадируют в правое плечо, лопатку. Возможна (около 10% больных) интермиттирующая желтуха, кожный зуд — следствие стеноза печеночного протока (синдром Мирици), обструктивного холангита (синдром Ано—Рессле).

При объективном обследовании обращают на себя внимание бледность кожи и симптомы интоксикации, изменения сердечно-сосудистой системы в виде тахи- или брадикардии, лабильности пульса, функционального шума сердца, нередко снижения артериального давления.

Дерматиты (как атопические, так и патогенетические неаллергического генеза) — одни из частых жалоб больных с патологией желчевыводящих путей. Конечно, для возникновения данной патологии имеет очень важное значение наследственное предрасположение, фоновый атопический диатез до возникновения патологии желчных путей, но патогенетические связи здесь сложны, и клинический опыт свидетельствует, что нередко лишь лечение, направленное на нормализацию функции гепатобилиарной системы, вносит положительный сдвиг в многомесячное безуспешное лечение некоторых больных с дерматореспираторными атопическими заболеваниями.

При постановке диагноза за основу принимают данные клинко-лабораторных и инструментальных методов обследования. В период обострения у больных хроническим холециститом возможны умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с незначительным сдвигом влево, увеличение СОЭ. В период ремиссии число лейкоцитов может быть нормальным, а нередко и сниженным. При длительном течении холецистита вне обострения типична лейкопения.

При биохимическом исследовании крови у больных хроническим холециститом в стадии обострения обнаруживается диспротеинемия с увеличением уровня глобулинов (повышение уровня альфа-1 и бета-глобулинов). При выраженном холестазе или холангите в сыворотке крови резко повышается активность экскреторных ферментов — щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы, лейцинаминопептидазы, бета-глюкуронидазы, гамма-глутамилтранспептидазы.

Очень информативно дуоденальное зондирование с последующим микроскопическим, бактериологическим и биохимическим исследованием желчи. Большое диагностическое значение имеет микроскопическое обнаружение в желчи порции В хлопьев слизи, лейкоцитов, клеточного эпителия желчевыводящих путей, кристаллов билирубина и холестерина.

Из биохимических отклонений желчи признаками холецистита являются повышение концентрации белка, диспротеинохолия, увеличение концентрации иммуноглобулинов G и A.

При ультразвуковом исследовании наблюдается утолщение стенок желчного пузыря, изменение их эхоплотности.

Диагностической ценностью для выявления холецистита обладает динамическая гепатобилисцинтиграфия. Отмечают снижение поглощательной, транспортной и выделительной функции гепатоцитов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Холецистит дифференцируют от дуоденита, обострений хронического гастрита, панкреатита, язвенной болезни, неспецифического мезаденита, псевдотуберкулезного пастереллеза, аппендицита, пиелонефрита, глистной инвазии, абдоминальной формы геморрагического васкулита, неспецифического язвенного колита.

ЛЕЧЕНИЕ. Дети, страдающие хроническим холециститом, нуждаются в комплексном лечении, которое включает соблюдение диеты, антибактериальную и противовоспалительную терапию, а также препараты, влияющие на желчеобразование и желчевыделение. Режим больных зависит от периода заболевания. Постельный режим назначают детям только во время обострения, сопровождающегося болями в животе, интоксикацией, наличием температурной реакции. Длительные ограничения в движениях неблагоприятно влияют на течение холецистита, так как способствуют застою желчи.

Одним из основных факторов лечения больных холециститом является диета. В остром периоде хронического холецистита назначают диету, механически щадящую, с ограничением соли, калорийности за счет жиров и белков. В период обострения при наличии лихорадки показаны также разгрузочные дни: молочно-творожные, яблочные, компотные, арбузные и виноградные. Безусловно, назначение диеты во многом определяется и тем, имеется ли у больного помимо холецистита гастрит, каков он по характеру (кислотности). Диетическое лечение не ограничивается стационарным, а должно проводиться в домашних условиях в течение 3 лет от последнего обострения хронического холецистита.

Необходимо некоторое учащение приемов пищи (до 4—6 раз), так как это улучшает отток желчи. Суточная калорийность рациона соответствует калорийности для здорового ребенка. В стационаре больной получает стол № 5, по Певзнеру. Количество белков и углеводов либо соответствует возрастным нормам, либо несколько превышает их. Ограничение белка нецелесообразно, так как белки стимулируют образование желчных кислот и повышают холатахолестериновый коэффициент, что препятствует камнеобразованию, способствуют повышению иммунологической реактивности организма. Однако необходимо ограничение азотистых экстрактивных веществ, образующихся при кулинарной обработке пищи с использованием высоких температур.

Желательно обогащение пищи продуктами, богатыми липотропными веществами и метионином: отрубевым хлебом, творогом, белком яйца, овсяной кашей, треской, дрожжевыми напитками. Большинство авторов рекомендует несколько ограничивать содержание жира в пище. Вместе с тем значительное ограничение жира вредно, так как жиры являются мощными стимуляторами выделения желчи; кроме того, они необходимы для всасывания жирорастворимых витаминов. Больные холециститом плохо переносят сало, жирные сорта мяса, птицы, рыбы. Особенно вредны тугоплавкие жиры. Из животных жиров рекомендуется употреблять лишь сливочное масло. Очень полезны растительные масла (кукурузное, подсолнечное, оливковое). Содержащиеся в них ненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, линолевая, линоленовая) стимулируют желче-

отделение, улучшают функциональное состояние печени. Растительные масла надо добавлять в винегреты, салаты, квашеную капусту или давать по чайной, десертной, столовой ложке 2—3 раза в день перед едой. При ахилии применение растительных масел противопоказано. Из углеводов ограничивают лишь продукты, содержащие много плохоусвояемой клетчатки (капуста, репа и т.д.). Количество жидкости не ограничивают, так как она улучшает отток желчи.

Таким образом, при заболеваниях желчных путей необходимы качественные ограничения в диете (в выборе продуктов и способе их кулинарной обработки). Прежде всего следует ограничить продукты, содержащие много экстрактивных веществ и эфирных масел. При варке около 50% экстрактивных веществ выходит в бульон, поэтому больным при обострении рекомендуют лишь вегетарианские супы. Исключают жареные блюда (особенно в панировке), очень холодные напитки и блюда (мороженое, продукты из холодильника), приправы (уксус, перец, чеснок, лук, корни, горчица, хрен), грибы, все колбасы, ветчину, копчености, сдобное тесто, пирожные с кремом, любые жареные пирожки, блины, кофе и какао.

Больному дают молочные, вегетарианские и фруктовые супы, из вторых блюд — отварные овощи в любом виде, каши, пудинги, отварные рыбу и мясо (за исключением свинины, баранины, мяса дичи, мозгов, почек как богатых экстрактивными веществами), разрешаются напитки — некрепкий чай, компот, морс, кисель, соки (но неконсервированные), молоко, простокваша, кефир, ряженка, хлеб белый и черный (лучше вчерашний), плавленые (но не закусочные) сырки, неострые сыры. Полезны продукты, содержащие много солей магния: хлеб и кондитерские изделия из отрубей (например хлебцы), гречневая и овсяные каши; сырые плоды, овощи, ягоды. Полезна редиска (но не редька).

Показанием к антибактериальной терапии является обострение воспалительного процесса в желчных путях, сопровождающееся болевым синдромом, наличием симптомов интоксикации и очагов хронической инфекции, повышением температуры, лейкоцитозом, увеличенной СОЭ и выраженными изменениями в желчи. Обычно курс антибиотикотерапии составляет 7—10 дней. Более продолжительное применение антибиотиков, а также лечение ими вне обострения процесса неэффективно и даже вредно, так как приводит к дисбактериозу и стимулирует рост грибов. При назначении антибиотиков предпочтение отдают препаратам широкого спектра действия, хотя оптимально при выборе антибиотика руководствуются чувствительностью флоры, высеянной из желчи (в основном порции В). Обычно назначают антибиотики широкого спектра действия — полусинтетические пенициллины (ампиокс, ампициллин), цефалоспорины (цефазолин, цефалотин и др.), левомицетин-сукцинат и аминогликозиды. Антибактериальное действие также оказывают никотин (производное амида никотиновой кислоты и формальдегида, обладающее и антибактериальным, и желчегонным свойством), оксафеннамид, циквалон, фуразолидон. Что касается сульфаниламидов, то они редко применяются, поскольку могут оказывать выраженное нарушение функции печени. Антибиотики при холецистите необходимо применять в комбинации с нистатином, лактобактерином и другими эубиотиками.

В случае обнаружения в желчи лямблий необходимо лечение противолямблиозными препаратами. Наиболее эффективными из этих препаратов являются метронидазол (трихопол), аминохинол, хлодофен. Противолямблиозные средства дают 5 дней, затем делают 5-дневный перерыв и вновь на 5 дней назначают препарат. Несколько менее эффективен один 10-дневный цикл лечения. Метронидазол (трихопол, метрогил, флагил) назначают внутрь по 15—35 мг на 1 кг (максимально 50 мг на 1 кг) в сутки 3 раза во время еды. При терапии метронидазолом, аминохинолом осложнения бывают редко (аллергические сыпи, тошнота и рвота). В момент противолямблиозного лечения рекомендуют несколько ограничить углеводы и увеличить содержание белков в рационе, назначить морковные блюда. Хорошим противолямблиозным эффектом обладает фазижин. В связи с тем, что лямблии в культуре растут только в присутствии грибов и дрожжей, вместе с противолямблиозными средствами показано назначение нистатина (или в промежутке между первым и вторым курсом).

Обязательной составной частью терапии больных холециститом должна быть витаминотерапия (в остром периоде — витамины А, С, В_р и В₆, РР, а в дальнейшем — курсы витаминов В₆ и В₁₂, Е).

В лечении больных холециститом необходимо широко использовать желчегонные препараты, так как они, уменьшая застой желчи в пораженном пузыре, способствуют и более быстрой ликвидации воспалительных изменений в нем. Желчегонные препараты условно разделяют на две группы.

I. Лекарственные средства, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени (холеретики):

1) препараты, увеличивающие секрецию желчи и стимулирующие образование желчных кислот (истинные холеретики): а) препараты, содержащие желчные кислоты: дехолин, хологон, аллохол, холензим, золецин, лиобил; б) препараты химического синтеза: никодин, оксафенамид, циквалон; в) препараты растительного происхождения: бессмертник песчаный, кукурузные рыльца, мята перечная, пижма обыкновенная, шиповник и др.;

2) препараты, увеличивающие секрецию желчи преимущественно за счет водного компонента (гидрохолеретики): салицилат натрия и другие производные салициловой кислоты, минеральные воды, препараты валианы и др.

II. Лекарственные средства, стимулирующие желчевыделение:

1) препараты, вызывающие повышение тонуса желчного пузыря и снижение тонуса желчных путей (холекинетики): холецистокинин, сульфат магния, питуитрин Р, холеритин, препараты барбариса;

2) препараты, вызывающие расслабление тонуса желчных путей (холеспазмолитические вещества): сульфат атропина, гидротартрат платифиллина, экстракт белладонны, метацин, эуфиллин, ганглиолитики (ганглерон, диголин, бензогексоний).

Обычно больным назначают желчегонные средства обеих групп. Наиболее часто сочетают сульфат магния в виде 5%-го или 10%-го раствора по чайной, десертной или столовой ложке 3 раза в день с холосасом (1 чайная ложка 3 раза в день), холагоном (1/2 таблетки 2—3 раза в день) или с лекарственными травами. Целесообразно использовать сборы трав.

В последние годы нашли широкое применение при лечении больных, страдающих заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей, препараты, содержащие эфирные масла (в частности, ровахол и эна-тин). В качестве желчегонного можно использовать сок черной редьки по 1 столовой ложке 3 раза в день до еды в течение 10—20 дней.

При холецистите, возникшем после перенесенного эпидемического гепатита, в течение года не рекомендуется применять холеретические желчегонные.

Убедительно доказано желчегонное действие многоатомных спиртов (сорбит, маннит и ксилит). Сорбит стимулирует выработку эндогенного холецистокинина, увеличивает бактериальный синтез витамина В₁₂, усиливает всасывание витамина В₁₂. Сорбит можно применять в виде 20%-го раствора в количестве 30—50 мл при дуоденальном зондировании или в 10—15%-м растворе по 50—75 мл 3 раза в день вместо сульфата магния. В аналогичной дозе назначают и ксилит. Общеизвестна терапевтическая эффективность при холециститах «слепых» зондирований, предложенных в 1948 году Г.С. Демьяновым. Больному утром натощак дают 33%-й горячий раствор сульфата магния (из расчета 1 мл на год жизни) и укладывают с грелкой на 2—3 ч на правый бок. В настоящее время вместо воды сульфат магния предлагают растворять в половине стакана щелочной воды (Ессентуки № 4 и 17, Боржоми, Славяновская), затем больному дают выпить еще стакан горячей минеральной воды и тогда укладывают на правый бок. Популярна такая модификация «слепых» зондирований у детей: утром натощак ребенок выпивает 50—75 мл 20%-го раствора ксилита, затем его укладывают на правый бок с грелкой, через час дают 1 столовую ложку 30%-го раствора сульфата магния или пол-стакана горячего Боржоми. Через 2 ч ребенок встает и делает 8—10 приседаний. Почти у всех детей при этом отмечается горечь во рту. Это является показателем того, что зондирование достигло цели. Желательно при этом провести и дыхательную гимнастику. «Слепые» зондирования делают 2—3 раза в неделю по 10—16 зондирований на курс.

Во время приступа желчной колики важно как можно быстрее устранить болевой синдром. С этой целью можно назначить 0,1%-й раствор атропина внутрь (по 1/2 капли на год жизни на прием) или экстракт белладонны (1 мг на год жизни на прием), папаверин, но-шпу, спазмолитин, теofilлин или теобромин, апрофен, анальгин. Если примененные внутрь лекарства не снимают болевой приступ, то внутримышечно вводят баралгин или 0,2%-й раствор платифиллина, 0,1%-й раствор сульфата атропина, 1—2%-й раствор гидрохлорида папаверина, умеренные дозы ганглиоблокаторов или 3—5 мл 0,5%-го новокаина внутривенно с 10—15 мл 5%-го раствора глюкозы. При некупирующихся коликах приходится вводить 1%-е растворы промедола или пантопона в сочетании с атропином.

Во время приступа болей применяют умеренное тепло на область правого подреберья в виде негорячих грелок, согревающего компресса, если, конечно, нет подозрений на осложнения, при которых требуется хирургическое лечение (перитонеальная реакция, перфорация, нагноение). В последнем случае рекомендуется, наоборот, лед на живот с целью ограничения воспалительного процесса.

При хроническом холецистите широко назначают питье минеральных вод малой и средней минерализации с преобладанием гидрокарбонатов, сульфатов, хлора, магния, натрия, кальция. По температуре вода термальная (35—42°C) или гипертермальная (42—50°C). Минеральные воды стимулируют секрецию желчи, выделение, уменьшение вязкости и разжижение ее. Воду пьют маленькими глотками в количестве 3 мл на 1 кг массы тела. Чаще применяют Ессентуки № 4, 17, 20, Смирновскую, Боржоми, Славяновскую, Нафтусю и др. Если холецистит осложняется гиперацидным гастритом, то минеральную воду (Ессентуки № 4, Славяновская, Смирновская, Боржоми) дают за 1—1,5 ч до еды, гипоацидным гастритом (Ессентуки № 17, Джермук, Ижевская, Старорусская) — за 20 мин, а при нормацидном гастрите — за 40 мин до приема пищи. Курс лечения минеральными водами — 1—1,5 месяца с перерывом перед следующим курсом в 3—6 месяцев.

При обострениях хронического холецистита проводят несколько сеансов СВЧ области солнечного сплетения, а затем — 10—15 сеансов на область печени электрофореза с сульфатом магния (или новокаином, папаверином, дионином), диатермии, аппликаций парафина, озокерита, импульсного тока низкого напряжения и низкой частоты.

Лечебная физкультура существенно улучшает отток желчи и является важным компонентом лечения больных, страдающих хроническим холециститом. Для больных недопустимы чрезмерные физические нагрузки и очень резкие движения, тряска, ношение тяжестей.

ПРОФИЛАКТИКА. После выписки из стационара (при отсутствии последующих обострений) диспансерное наблюдение осуществляется за детьми, перенесшими холецистит, в течение 3 лет. Соблюдение диеты необходимо после перенесенного обострения холецистита в течение 3 лет. Переход на общий стол должен быть постепенным. Однако лучше, если родители, учитывая хронический характер заболевания, способствуют созданию отрицательного отношения ребенка к продуктам, не рекомендуемым больным холециститом.

Курсы специфического лечения (желчегонная терапия) должны проводиться после выписки из стационара на первом году 4 раза (через 1, 3, 6 и 12 мес), а в последующие 2 года — 2 раза в год. Курс лечения продолжается 1 месяц и включает «слепые» зондирования 1—2 раза в неделю, минеральные воды, комбинированное назначение холекинетиков и холеретиков (аллохол, хологон, циквалон и др.). При наличии у больного признаков аллергии целесообразно каждый раз проводить курс лечения одним из антигистаминных препаратов. При наличии активного очага хронической инфекции целесообразно назначить курс антибактериального лечения (оксафенамид, никодин и др.).

Показано санаторно-курортное лечение, в частности, на таких курортах, как Трускавец, Миргород, Ессентуки, Железноводск и др. В санаторном лечении нуждаются прежде всего дети с длительным течением болезни, частыми обострениями.

Обязательна своевременная санация очагов инфекции, так как именно они в большинстве случаев являются предпосылкой для развития воспалительного процесса в желчном пузыре.

ХРОНИЧЕСКИЙ КОЛИТ

Хронический колит — заболевание, характеризующееся воспалительным поражением слизистой оболочки толстой кишки, в клинической картине которого преобладают болевой и диспептический синдромы, а морфологической основой является сочетание элементов воспаления с признаками дистрофии эпителия, уменьшением глубины крипт и развитием различной степени выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации.

В тех случаях, когда воспалительные изменения толстой кишки сочетаются с поражением тонкой, правомочен термин «хронический энтероколит». Термин «хронический колит» применяют при преимущественном поражении толстой кишки.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. В последние годы хронический колит стал частой патологией у детей, сочетаясь с другой гастроэнтерологической патологией. Частота хронического колита составляет от 5 до 12 случаев на 1000 детей и около 20% хронической патологии органов пищеварительной системы.

ЭТИОЛОГИЯ. Среди причин заболевания имеет большое значение перенесенная острая кишечная инфекция: дизентерия, сальмонеллез, коли-инфекция, а также паразитозы (лямблиоз, трихоцефаллез, аскаридоз и др.). Кишечный дисбиоз считается одним из важнейших факторов в формировании колита, особенно возникший в грудном и раннем возрасте (нерациональное использование антибиотиков, глистные инвазии, неправильное вскармливание, пищевая аллергия). Изменения микробной флоры приводят к интенсивному размножению условно-патогенных микроорганизмов, активно использующих питательные компоненты.

Кроме того, развитию хронического колита могут способствовать многие факторы как внешней, так и внутренней среды организма: психоэмоциональный стресс, приводящий к появлению функциональных нарушений в работе кишечника (синдром раздраженной толстой кишки), а впоследствии — и к развитию хронического колита; диетические нарушения; ранее перенесенные инфекционные заболевания, причем особое значение придается агрессивности возбудителя, запоздалому и неправильному лечению, снижению реактивности организма ребенка. В развитии заболевания играет роль повышенная аллергизация организма, которая может быть как причиной болезни, так и сопутствовать ей в связи с недостатком локальных средств защиты.

Существенное значение имеет различная гастроэнтерологическая патология, оказывающая рефлекторное влияние с очага первичного поражения на фоне нарушения нейрогуморальных регуляторных механизмов; врожденная патология и аномалии развития кишечника, перенесенные соматические и хирургические заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ. В патогенезе заболевания существенное значение имеет повреждение слизистой оболочки толстой кишки в результате длитель-

ного воздействия механических, токсических и аллергических факторов. В патологический процесс вовлекается нервный аппарат кишечника, что приводит к нарушению двигательной и секреторной функций толстой кишки и усугубляет трофические расстройства в кишечной стенке. Огромное значение имеет дисбиоз, характеризующийся уменьшением количества микроорганизмов, постоянно присутствующих в кишечнике (бифидобактерии, кишечная палочка, лактобактерии), нарушением соотношения бактерий в различных отделах кишечника, усиленным размножением условно-патогенной и появлением патогенной флоры. Возникает вторичная ферментопатия, нарушаются процессы пищеварения. В большом количестве образуются такие метаболиты, как индол и скатол, которые имеют патогенетическое значение в развитии воспалительного процесса слизистой оболочки кишечника.

Кроме того, в результате жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов увеличивается количество гистамина, что влечет за собой сенсibilизацию организма, ослабление клеточной и гуморальной защиты. Обладая хорошей способностью адаптироваться в условиях окружающей среды, условно-патогенные микроорганизмы создают конкуренцию нормальной микрофлоре кишечника. Дефицит бифидофлоры влечет за собой нарушение процессов переваривания, всасывания, усвоения питательных веществ.

Большое значение в патогенезе хронического колита имеют нарушения нервной регуляции кишечника. В основе этих явлений лежит как ослабление тормозящих влияний коры головного мозга на нижележащие отделы при значительном снижении реактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы, так и увеличение содержания в крови биологически активных веществ — серотонина и гистамина.

Несомненную роль играют также иммунные механизмы. При увеличении уровня иммуноглобулинов в крови больных обнаруживаются аутоантитела к антигенам слизистой оболочки толстой кишки. Это свидетельствует о том, что в патогенезе заболевания имеет место сенсibilизация к собственным тканевым антигенам.

Значительные изменения происходят в системе кровообращения: нарушается проницаемость кровеносных сосудов, развиваются признаки ДВС-синдрома — активация свертывающей системы крови и образование микротромбов, что приводит к нарушению кровообращения и образованию эрозивных дефектов слизистой оболочки кишки.

Все это приводит к развитию кишечной диспепсии, иммунных нарушений с появлением аутоантител к антигенам слизистой оболочки толстой кишки. Вероятность аутоиммунизации в прогрессировании и хронизации процесса достаточно велика. При этом продуктивное воспаление сочетается с нарушением регенерации эпителия и завершается склерозом и атрофией слизистой оболочки толстой кишки. Различают хронический колит без атрофии слизистой оболочки и хронический атрофический колит.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Согласно рекомендациям Ю.В. Белоусова (2000), в педиатрической практике может быть использована классифи-

кация хронического колита, которая предусматривает выделение основных параметров заболевания. При формировании диагноза следует отметить: локализацию процесса — правосторонний, левосторонний, тотальный колит, трансверзит; фазу или период процесса — обострение, ремиссия; характер моторных нарушений толстой кишки — гипо-, гипермоторная, смешанная дискинезия. При наличии дисбиоза кишечника он также должен быть отражен в диагнозе.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Хронический колит у детей чаще протекает со скудной клинической симптоматикой, особенно на ранних этапах развития заболевания, и характеризуется длительным, склонным к рецидивированию течением, что создает определенные трудности своевременной диагностики.

Среди жалоб характерно изменение самочувствия больного ребенка: повышенная утомляемость, слабость, ухудшение успеваемости в школе, расстройство сна, снижение аппетита, головная боль, субфебрилитет. Нередки вегетативные нарушения. Одновременно отмечаются нарушения стула: запор, понос или неустойчивый стул (чередование поносов с запорами). При запорах — дефекация бывает не ежедневно, обычно 1 раз в 2—3—4 дня, малым количеством кала. При длительной задержке стула появляется боль в левой подвздошной области, связанная с переполнением толстого кишечника и исчезающая после дефекации. Каловые массы отходят в виде «овечьего» кала или «орешками», иногда в конце акта дефекации появляется примесь алой крови, что обычно является следствием трещины заднего прохода. При выраженных болевых ощущениях ребенок страдает, пытается избежать акта дефекации, тем самым провоцируя длительные задержки каловых масс в кишечнике.

При длительном запоре появляются жалобы на тошноту, рвоту, обусловленные развивающейся у ребенка каловой интоксикацией.

Течение хронического колита может сопровождаться учащением стула до 3—5 раз в сутки с изменением его консистенции (жидкий или кашицеобразный), примесью слизи, явлениями метеоризма, болью в нижних отделах живота по ходу толстого кишечника. У некоторых детей имеет место чередование запоров с поносами.

Для хронического колита характерен синдром неполного опорожнения кишечника: обычно утром сразу или через 20—30 мин после еды у больного появляется позыв на повторный акт дефекации. Стул может повторяться и несколько раз в течение дня, как правило, небольшими порциями.

Достаточно постоянны жалобы ребенка на боли в животе. Они могут носить разнообразный характер — от резких схваткообразных до ноющих, постоянных. Они усиливаются или появляются перед актом дефекации, уменьшаются или проходят после дефекации и отхождения газов. Локализация болей в левом подреберье, особенно усиливающаяся при физической нагрузке (бег, прыжки), часто связана с нарушением пассажа в области селезеночного угла кишки, особенно при провисании поперечно-ободочной кишки, что нередко трактуется как боль, обу-

словленная поражением желудка или поджелудочной железы. Возможны метеоризм, шум плеска в кишечнике, шумное урчание.

При объективном осмотре ребенка обычно всегда выявляются симптомы хронической интоксикации и полигиповитаминоза. Особое внимание следует обратить на состояние слизистой оболочки языка — в период обострения он покрыт белым налетом, нередко имеет по краям отпечатки коренных зубов. При явлениях дисбактериоза пищеварительного тракта — неприятный запах изо рта, отрыжка. Осмотр живота позволяет выявить вздутие его различных отделов.

При пальпации живот болезненен в области сигмовидной и нисходящего отдела ободочной кишки, что объясняется преимущественно левосторонней локализацией воспалительного процесса. Кроме болезненности по ходу толстого кишечника, характерно наличие положительных симптомов Образцова, Герца, «воздушного столба». Кроме того, при пальпации определяется урчание и шум плеска по ходу толстой кишки, симптом «квакающих лягушек» в илеоцекальной области.

Особенности течения хронического колита у детей во многом определяются характером нарушения моторики толстой кишки. В зависимости от вида дискинезии стул и боль в животе имеют ряд особенностей. При сочетании колита с энтеритом стул чаще бывает обильным, жидким, значительно выражен метеоризм, часто определяются симптом Образцова и болезненность в точке Поргеса.

Для верификации диагноза и выбора правильной лечебной тактики используют копрологические исследования, выявление кишечных паразитов, ректороманоскопию, фиброколоноскопию (по показаниям), биопсию слизистой оболочки (по показаниям), анализ кала на дисбактериоз, ирриграфию (по показаниям).

Важное значение в диагностике хронического колита имеет расширенное копрологическое исследование, позволяющее судить о процессах переваривания и всасывания в кишечнике, а по данным реакции Трибуле—Вишнякова — о наличии воспалительного процесса. Обычно в копрограмме при воспалительных изменениях слизистой толстой кишки выявляется слизь, лейкоциты, реже эритроциты, йодофильная флора, непереваренная клетчатка и внутриклеточный крахмал.

Исследование на дисбактериоз дает возможность выявить нарушение биоценоза кишечника, часто обнаруживается условно-патогенная флора (протей, клебсиелла, цитробактер, энтерококки, гемолизирующая кишечная палочка, стафилококк).

Наибольшую ценность имеют эндоскопические методы исследования кишечника — ректороманоскопия и колоноскопия; они позволяют выявить поверхностные (с атрофией или без атрофии) и деструктивно-воспалительные изменения (геморрагии, эрозии). Следует отметить, что у детей практически не бывает значительных изменений слизистой оболочки кишки: она более нежная, тонкая, с небольшими воспалительными изменениями в виде умеренно выраженного проктосигмоидита. Для более детального исследования проводится биопсия слизистой толстой кишки. При морфологическом исследовании биоптатов регистрируются изменения пролиферативного характера: снижение высоты поверхностного

и крипталного эпителия, наличие густого лимфогистиоцитарного инфильтрата с большим количеством лимфоцитов и эозинофилов в нем. Явления отека характеризуются повышенным функциональным нарушением эпителия крипт, снижением тонуса сосудов, повышением их кровенаполнения. Следует подчеркнуть, что в современных условиях диагноз хронического колита должен основываться на гистологических данных, поскольку эндоскопическое и рентгенологическое исследования далеко не всегда позволяют верифицировать наличие воспаления. В то же время морфологическое исследование кишечника должно проводиться по строгим показаниям в условиях специализированного отделения.

При рентгенологическом исследовании кишечника (ирригография) отмечается некоторое сужение пораженных участков, гаустры становятся асимметричными, неровными, иногда сглаженными. После эвакуации бариевой взвеси отмечается поражение рельефа слизистой оболочки: складки теряют свое обычное направление, становятся прерывистыми, расширенными, утолщенными. Обязательно выявляются симптомы нарушения двигательной функции толстой кишки по гипермоторному или гипомоторному типу.

Хронический колит приходится дифференцировать с хроническим энтеритом и синдромом раздраженной толстой кишки (табл. 80).

ЛЕЧЕНИЕ больных хроническим колитом должно быть дифференцированным, комплексным и включать диетотерапию, медикаментозную терапию, местные ректальные процедуры, а также физио- и бальнеолечение. В периоде обострения существенное значение имеет щадящая диета. Для уменьшения перистальтики кишечника и раздражающего действия пищи на его слизистую оболочку назначается дробное питание 6—8 раз в сутки. При склонности к поносу рекомендуется стол с механическим и химическим щажением слизистой оболочки (диета № 4 и ее варианты — 4б и 4в). Наличие метеоризма устраняется ограничением углеводов, молока, молочных продуктов. При колите, сопровождающемся запором, рекомендуются свекла, морковь, тыква, чернослив, абрикосы, овощные и фруктовые соки. Эффективно назначение отрубей. В периоде ремиссии целесообразно назначать общий стол с исключением жирного мяса, острых и соленых блюд, экстрактивных веществ, сдобного теста.

Медикаментозный комплекс назначается с учетом характера воспалительных изменений, вида дисбактериоза, варианта моторно-эвакуаторных нарушений.

При лечении больных хроническими заболеваниями кишечника широкое распространение получили сульфаниламидные препараты — фтазол, фтазин, этазол, салазопиридазин, салозинал, салофальк (см. «Неспецифический язвенный колит») — благодаря их свойствам адсорбироваться в кишечнике и выраженному противовоспалительному эффекту. Однако при их назначении следует иметь в виду возможное побочное действие (у 3—4% больных), обусловленное токсическим действием на ткани, особенно при применении препаратов группы салазосульфопиридина. Это определяет необходимость тщательного контроля в процессе лечения с учетом фармакокинетики препаратов.

Дифференциально-диагностические признаки хронического колита, хронического энтерита и дискинезии толстой кишки

Показатели	Хронический колит	Хронический энтерит	Дискинезия толстой кишки
Нарушение общего состояния	Мало выражено	Выражено	Отсутствует
Боли в животе	Характерны схваткообразные боли	Отсутствуют или умеренно выраженные, монотонные, вокруг пупка	Типичны схваткообразные боли
Расстройства стула	Запоры или чередование их с поносами, часто наблюдается синдром неполного опорожнения	Преобладают поносы	Преобладают запоры
Метеоризм	Умеренно выражен	Характерен, с локализацией вокруг пупка	Нехарактерен
Болезненность в точке Поргеса	Нехарактерна	Типична	Не наблюдается
Симптом Образцова	Нехарактерен	Выражен	Отсутствует
Пальпация толстой кишки	Определяется болезненность по ходу толстой кишки, спазмированные и расширенные ее участки	Болезненность отсутствует	Определяется болезненность по ходу толстой кишки, спазмированные и расширенные участки
Слизь в испражнениях	Характерна	Отсутствует	Может быть
Всасывание в тонкой кишке	Не нарушено	Нарушение всасывания 1, II, III степеней	Не нарушено
Результаты ректороманоскопии	Проктит, проктосигмоидит (катаральный, катарально-фолликулярный, субатрофический, атрофический)	Может быть катаральный проктосигмоидит	Слизистая оболочка не изменена
Результаты рентгенологического исследования	Рентгенологические признаки колита при ирригоскопии и ирригографии	Рентгенологические признаки энтерита при исследовании с проходящим барием	Нарушение тонуса и двигательной функции толстой кишки по данным ирригоскопии
Результаты гистологического исследования	Морфологические признаки хронического колита	Морфологические признаки хронического энтерита по данным биопсии тощей кишки	Отсутствие изменений

Существенное место в комплексной терапии при хроническом колите занимает воздействие на кишечный дисбактериоз. С этой целью в период обострения заболевания применяются препараты оксихинолинового ряда, налидиксовой кислоты, нитрофураны (см. «Хронический энтерит»). Они обладают выраженным антимикробным действием по отношению к патогенным микроорганизмам, но, в отличие от антибиотиков, не подавляют сапрофитную флору, повышают сопротивляемость организма, подавляют продукцию и снижают действие токсинов. При этом следует иметь в виду, что длительный или повторный прием перечисленных препаратов может обусловить развитие аллергических реакций. Для коррекции дисбиоза кишечника показано также применение биологических препаратов: колибактерина, бифидумбактерина, бификола. По показаниям эти препараты следует чередовать с бактериофагами — протейным, стафилококковым.

Учитывая роль аллергического фактора в патогенезе хронического колита, назначают десенсибилизирующую терапию.

Воспалительные изменения слизистой оболочки толстого кишечника, а также связанное с этим снижение процессов переваривания и всасывания приводят к развитию полигиповитаминоза, в связи с чем показано включение в комплекс лечебных мероприятий витаминотерапии (группа В, С, фолиевая и никотиновая кислота).

Широкое применение при лечении получили стимуляторы репаративной регенерации, обладающие неспецифическим противовоспалительным действием — метилурацил и индометацин. Результаты экспериментальных и клинических наблюдений показали их высокую эффективность в комплексе лечебных мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Проведение курса лечения в течение 6—8 недель приводит к ликвидации или значительному уменьшению клинических проявлений заболевания, снижению остроты воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника, наступлению достаточно длительной (1—3 года) ремиссии. Метилурацил назначается по 0,25—0,5 г 3 раза в день во время или после еды; индометацин — начиная с дозы 25 мг 2—3 раза в день после еды старшим детям, с постепенным увеличением дозы (под контролем переносимости) до 100 мг в сутки в 3—4 приема; препарат можно вводить и в виде ректальных свечей по 50 мг 2 раза в сутки. Однако использование индометацина в педиатрической практике ограничивается его возможным побочным эффектом (рвота, понос, усиление явлений интоксикации), поэтому применять его нужно осторожно.

Местная терапия при хроническом колите включает применение клизм и свечей, оказывающих противовоспалительное действие на слизистую оболочку толстой кишки в пределах аноректальной области. Используются микроклизмы из ромашки, колларгола, а при атрофических и субатрофических изменениях — масляные (рыбий жир, растительное масло). Применение свечей способствует уменьшению спазма кишки, болевых ощущений в заднем проходе, опорожнению кишок. Свечи вводятся в задний проход обычно на ночь или утром перед стулом. Используются готовые препараты противогеморроидальных свечей — анузол, неонанузол, бетиол и др.

Наряду с медикаментозным лечением в комплексе терапии используются физиотерапевтические процедуры, оказывающие противовоспалительное действие, способствующие ликвидации нарушенной моторики кишечника. Тепловые процедуры — аппликации на область живота парафина, озокерита — улучшают кровоснабжение кишечника, уменьшают воспалительные явления. С помощью специального ректального наконечника применяется диатермия, нормализующая перистальтику кишечника и способствующая ликвидации болевого синдрома. В зависимости от типа моторных нарушений используется электрофорез грязевого раствора, а также лекарственных препаратов: при склонности к запорам с преобладанием спастического компонента используются холинолитики, а при гипотонии кишечника — препараты кальция.

Фитотерапия при хронических заболеваниях кишечника дифференцируется в соответствии с характером нарушений его деятельности (запор, понос) и характером моторики (гипер-, гипомоторная — см. «Синдром раздраженной толстой кишки»). Фитотерапию при колите целесообразнее использовать в периоде затухания воспалительного процесса, применяя сборы лекарственных растений:

Кора крушины — 30 г, цветки бузины — 20 г, плоды фенхеля — 10 г, плоды аниса — 10 г. Одна столовая ложка сбора заливается стаканом кипятка, нагревается 15 минут на водяной бане; настой охлаждается в течение 45 минут при комнатной температуре и процеживается. Принимается по 1/2—1 стакану утром натощак и вечером перед сном за 30 минут до еды.

Плоды жостера — 20 г, корень солодки — 10 г, плоды тмина — 10 г. Способ приготовления и применения такой же.

Листья сенны — 20 г, корень одуванчика — 20 г, корневище валерианы — 10 г, листья крапивы — 10 г. Способ приготовления и применения такой же.

Все три сбора применяются при сочетании колита с запором.

Использование в терапии разнообразных природных бальнеологических факторов при хроническом колите весьма целесообразно и находит широкое применение в педиатрической практике. Назначается бальнеолечение в фазе ремиссии или не ранее чем через 2—3 месяца после обострения заболевания. Прием минеральной воды способствует нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника, улучшает процессы переваривания и всасывания, повышает секреторную функцию желез слизистой оболочки кишечника. Используются минеральные воды малой или средней минерализации, богатые сульфатом натрия и солями магния, оказывающие влияние на нервно-мышечный аппарат кишечника. При хроническом колите, сопровождающемся поносом, минеральные воды назначаются в уменьшенном количестве, 1—2 раза в день, обязательно в горячем виде. Прием теплой минеральной воды показан при хроническом колите, сопровождающемся спастическими запорами. При снижении моторной функции кишечника минеральную воду следует пить холодной, так как в этом случае она способствует стимуляции перистальтики кишечника.

Помимо лечебного питья различных минеральных вод, при заболеваниях кишечника широко применяются ректальные процедуры в виде

промывания кишечника, кишечного душа. Промывания кишечника способствуют удалению фекальных масс, слизи, токсинов. Минеральная вода, действуя на слизистую оболочку и рецепторы дистального отдела кишечника, уменьшает воспалительный процесс, оказывает нормализующее влияние на кишечную микрофлору и моторно-эвакуаторную функцию. Противопоказаниями для проведения ректальных процедур являются повышенная ранимость слизистой оболочки прямой кишки, наличие трещин заднего прохода, эрозивный характер поражения слизистой.

В периоде стихания воспалительного процесса показана лечебная физкультура. При хроническом колите с запорами и преобладанием спазмов особое внимание уделяется выбору исходных положений (стоя на четвереньках, лежа на спине с согнутыми в коленях ногами). При пониженном тоне кишечника назначаются упражнения для мышц живота в различных исходных положениях.

Диспансеризация детей с хроническим колитом предусматривает их учет по форме № 30, систематическое активное наблюдение, противорецидивное лечение, создание условий, способствующих полному выздоровлению. После выписки из стационара следует продолжить лечение витаминами (группы В, С, фолиевая кислота) в течение 3—4 недель. При сочетании хронического колита с энтеритом назначаются ферменты (панкреатин, панзинорм, трифермент, фестал, креон) в течение 1—2 месяцев, при упорном дисбактериозе — биопрепараты в течение 1/2—2 месяцев. Фитотерапия по 2 недели ежемесячно в течение полугода (со сменой сборов лекарственных растений). Минеральная вода с учетом функции кишечника в течение месяца. Осенью и весной рекомендуются противорецидивные курсы лечения продолжительностью 1—1,5 месяца. Назначаются витамины (группы В, С, никотиновая кислота), эубиотики, биопрепараты, фитотерапия, по окончании — минеральные воды. Продолжительность диспансерного наблюдения — не менее 3 лет от начала или последнего обострения заболевания.

Санаторно-курортное лечение следует проводить в местных санаториях и на бальнеологических курортах Украины (Березовские минеральные воды, Моршин, Миргород, Трускавец и др.) в периоде ремиссии при отсутствии выраженной дисфункции кишечника.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся непрерывным или волнообразным течением, в основе которого лежит диффузный воспалительный процесс слизистой оболочки толстой кишки, начинающийся в прямой кишке и распространяющийся в проксимальном направлении.

Первое сообщение о НЯК принадлежит К. Рокитянскому, описавшему в 1842 г. морфологическую картину заболевания. В 1875 г. появилось подробное исследование Wilks и Мохоп, которые впервые отделили идио-

патические колиты от бактериальных. В самостоятельную нозологическую форму язвенный колит выделен в 1888 г. Уайтом. В 1913 г. А.С. Казаченко на XIII Российском съезде хирургов предложил термин «неспецифический язвенный колит». Большинство исследователей считают целесообразным использовать именно этот термин, так как он подчеркивает неясность причины и исключает другие виды колита с выясненной этиологией. В литературе при описании данного заболевания используют также термины «геморрагический ректоколит», «слизисто-геморрагический ректоколит», «идиопатический язвенный колит», «язвенный колит».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. О росте числа случаев неспецифического язвенного колита в мире свидетельствуют результаты многочисленных эпидемиологических исследований. Так, в Норвегии, где распространенность этой патологии велика, заболеваемость язвенным колитом возросла с 1956 по 1964 г. более чем в 2 раза. В 3 раза увеличилось число случаев данного заболевания в США, составляя, согласно данным клиники Мейо, 15 на 100 000, а распространенность к моменту окончания эпидемиологического исследования (1987) достигла 225,5 на 100 000. Но у детей заболевание встречается относительно редко. Его частота у детей составляет около 1%. В семейном анамнезе обычно имеются указания на наличие аллергических и иммунных заболеваний у близких родственников. Болеют преимущественно мальчики, болезнь может возникнуть в любом возрасте, но чаще в подростковом и юношеском. Не исключено, что под термином «неспецифический язвенный колит» в настоящее время объединяют целую группу заболеваний, которые мы еще не научились распознавать. Так, например, до середины 60-х годов болезнь Крона с локализацией процесса в толстой кишке не выделялась из группы неспецифического язвенного колита. Только внедрение в клиническую практику колоноскопии с прицельной биопсией дало возможность дифференцировать эти заболевания.

ЭТИОЛОГИЯ. В настоящее время НЯК рассматривается как полиэтиологическое заболевание. В течение многих лет ведутся поиски инфекционного агента, способного вызвать заболевание. И это вполне объяснимо, так как воспалительная природа заболевания давала основания предполагать, что в возникновении и развитии патологического процесса принимает участие какой-то определенный возбудитель. Высказывалось мнение, что причиной НЯК могут быть вирусы, бактерии или продукты их жизнедеятельности. В некоторых работах как причинный фактор НЯК рассматривались L-формы бактерий тонкой кишки (*Chlamidia*, *Str. faecalis*). В настоящее время исследования в этом направлении продолжаются, но до сих пор попытки выявить специфический возбудитель успехом не увенчались.

Хроническое течение НЯК, склонность к сезонным обострениям, выраженные системные проявления, положительный эффект от гормональной терапии наводили на мысль об участии иммунных механизмов в развитии данных заболеваний. В связи с этим многократно исследовался иммунный статус больных. Были проведены клинико-иммунологические сопоставления, показавшие, что при нарастании тяжести

процесса в желудочно-кишечном тракте усугубляются изменения иммунологического статуса, но патогенетическое значение этих нарушений не определено.

Несмотря на то, что имеется семейная предрасположенность к возникновению НЯК, результаты фенотипирования HLA убедительно свидетельствуют, что заболевание не может быть отнесено к типичным генетическим заболеваниям.

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования различных генетических, иммунологических, микробных и психогенных факторов, а также факторов окружающей среды, до сих пор не удалось установить причину НЯК. По-видимому, в многофакторной модели этиологии и патогенеза заболевания могут иметь значение все вышеперечисленные факторы. Наиболее признанная в настоящее время теория происхождения НЯК указывает на ведущую роль кишечных антигенов, воздействие которых сопровождается изменением иммунной реактивности и воспалением кишечника. Предполагается, что на реактивность организма влияют также пока еще мало изученные генетические факторы. Факторами риска являются генетические особенности организма ребенка, наследственная предрасположенность, сенсибилизация различными видами антигенов, психические травмы, а непосредственным толчком к развитию заболевания может служить психическая травма или инфекционная патология (скарлатина, ветряная оспа, ОРВИ, дизентерия, сальмонеллез, колиинфекция и др.).

ПАТОГЕНЕЗ. В течение десятилетий ведутся интенсивные поиски механизмов развития НЯК. В настоящее время полагают, что в основе патогенеза НЯК лежит нарушение иммунологической реактивности организма с развитием реакции аутоагрессии против энтероцитов. Заболевание носит ярко выраженный системный характер с поражением большинства органов и систем организма. Наиболее важными звеньями патогенеза НЯК являются изменения кишечной микрофлоры с развитием дисбактериоза, аутоиммунные процессы, реакции гиперчувствительности замедленного типа, нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке кишечника, расстройства в психоэмоциональной сфере. В результате угнетения защитной функции фагоцитарной системы в кишечнике резко увеличивается количество патогенных и условно-патогенных бактерий, что способствует массивному поступлению в кровь микробных метаболитов с развитием алергизации организма и тяжелых токсических реакций. При контакте со специфическим антигеном (микроорганизмы, паразиты, пищевые ингредиенты, аутоантигены разных типов) образуются сенсибилизированные Т-лимфоциты, что приводит к гиперчувствительности замедленного типа. Против антигенов слизистой оболочки толстого кишечника в организме образуются антитела, приводящие к возникновению воспалительной реакции и процессов, близких к кризам отторжения. Отмечается повышение концентрации иммуноглобулина G и снижение уровня иммуноглобулина A в сыворотке крови. Изменяется состояние клеточного иммунитета: снижено абсолютное число лимфоцитов и нарушена их способность к бласттранс-

формации, уменьшено содержание супрессорных Т-лимфоцитов, а также Т- и В-лимфоцитов в реакции розеткообразования, угнетена фагocитарная функция нейтрофилов. Полагают, что в возникновении рецидивов НЯК существенную роль играют различные стрессовые ситуации. В результате повреждения стенки толстой кишки развивается хронический воспалительный процесс с поражением слизистой, подслизистой, мышечной оболочек и лимфоидной ткани, причем воспаление приобретает некротический и язвенный характер, часто осложняется кровотечением, а также перфорацией с последующим перитонитом. Обычно поражается весь толстый кишечник — от прямой кишки вплоть до баугиниевой заслонки слепой кишки.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ. Макроскопическое исследование операционного или секционного материала при НЯК выявляет диффузное воспаление слизистой оболочки толстой кишки различной степени выраженности и псевдополипоз. Псевдополипы представляют собой либо островки сохранившейся слизистой оболочки, либо грануляционную ткань. Форма и величина полипов варьирует от маленьких куполообразных образований до причудливых стеблевидных разрастаний. Как уже было сказано выше, неспецифический язвенный колит поражает слизистую оболочку и в меньшей степени — подслизистый слой. Мышечный слой и сероза в процесс не вовлекаются. Однако при тяжелых формах заболевания, особенно осложненных токсическим мегаколоном, процесс может распространяться в более глубокие слои кишечной стенки. Толстая кишка в результате воспаления утолщается и укорачивается.

Микроскопическая картина НЯК определяется стадией заболевания и характером течения процесса. Но необходимо подчеркнуть, что строго патогномоничных для НЯК гистологических признаков не существует. Большинство из этих признаков может наблюдаться при других воспалительных заболеваниях толстой кишки известной этиологии, например при инфекционных колитах, вызванных бактериальными агентами, имеющими тропизм к толстой кишке.

В начальной стадии НЯК инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов, локализуется в собственной пластинке слизистой оболочки. По мере прогрессирования заболевания лейкоциты появляются между клетками поверхностного слоя эпителия, и затем развивается криптит, характеризующийся скоплением нейтрофилов в криптах.

В настоящее время многие патологи придерживаются мнения, что абсцесс в криптах является первичным поражением при НЯК. В крипт-абсцессе полиморфно-ядерные лейкоциты скапливаются вблизи верхушки крипты. В эпителиальных клетках крипт развиваются дегенеративные изменения. Световая микроскопия выявляет в них вакуолизацию и слабое свечение, электронная — укорочение ворсинок, дилатацию ретикулоэндотелия, рост числа лизосом и расширение внутриклеточного пространства. При некрозе эпителия, выстилающего крипты, крипт-абсцесс вскрывается. Возникают язвы. Вскрытие нескольких крипт-абсцессов приводит к формированию больших зон изъязвления, определяе-

мых визуально при эндоскопическом исследовании. Несмотря на то, что описанные выше изменения не являются строго специфичными, некоторые из них свидетельствуют больше в пользу НЯК. Так, например, хронизация воспалительного процесса, большой размер абсцессов в криптах, развитие грануляционной ткани свойственны НЯК.

Гистологические изменения дают ключ к пониманию клинических проявлений НЯК. Так, два основных симптома заболевания — диарея и кровотечение — имеют отношение к обширному поражению слизистой оболочки. Диарея возникает в тех случаях, когда слизистая оболочка повреждается на значительном протяжении и менее способна к реабсорбции воды и натрия. Кровотечение — результат изъязвления и развития рыхлой грануляционной ткани, хорошо снабженной сосудами. Отсутствие у большинства больных НЯК острой боли и четких перитонеальных знаков объясняется ограничением патологического процесса слизистой оболочкой и подслизистым слоем. Однако здесь следует заметить, что в осложненных случаях процесс может распространяться в глубокие слои кишечной стенки. В частности, это наблюдается при токсическом мегаколоне (токсическая дилатация), развивающемся у 1—3% больных НЯК. При дилатации толстой кишки абсцесс распространяется в мышечный слой, простираясь вдоль сосудов. При этом выявляют васкулиты с отеком и неровностью эндотелия сосудов, воспалительной инфильтрацией в стенке, тромбозом мелких артерий. Проникновение процесса на серозу может вызвать перфорацию. При возникновении перфорации заживление возможно за счет фиброза глубоких слоев кишечной стенки.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В педиатрической практике наиболее часто используется рабочая классификация НЯК, предложенная О.А. Каншиной и Н.Н. Каншиным (1974) в модификации Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии (1986). В соответствии с этой классификацией различают: форму болезни — непрерывный колит и рецидивирующий; степень тяжести — легкий колит, среднетяжелый, тяжелый; протяженность поражения толстой кишки — сегментарный и тотальный колит, проктит, проктосигмоидит; течение болезни — острое, хроническое (непрерывное, рецидивирующее); фазу болезни — активная, ремиссия; активность процесса — минимальная, умеренная, максимальная; осложнения: а) местные: перфорация, токсическая дилатация, кишечное кровотечение, стриктура толстой кишки, малигнизация; б) общие: гепатит, цирроз и абсцесс печени, панкреатит, поражение кожи и слизистых оболочек, артриты, эндокардит, иридоциклит, тромбоз кровеносных сосудов, сепсис и др.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА НЯК. В детском возрасте заболевание развивается постепенно, исподволь и лишь иногда отмечается острое начало болезни. Очень редко наблюдается молниеносное течение НЯК. Для НЯК характерно постоянное развитие болезненных проявлений. Симптомы присутствуют неделями и даже месяцами до первого обращения к врачу.

Основные симптомы заболевания включают диарею, выделение крови и боли в животе. Однако в ряде случаев кишечная симптоматика может сочетаться и с поражением других органов. В результате аутоиммунной агрессии развиваются периферическая артропатия, вторичный анкилозирующий спондилоартрит, узловатая эритема, передний увеит и другие. Симптомокomплекс отличается в зависимости от распространенности поражения, но тяжесть состояния всегда коррелирует с морфологическими изменениями в толстой кишке.

Основным клиническим проявлением НЯК является синдром гемоколита. Стул обычно учащен, до 2—5 и более раз в сутки, неоформленный, с обилием слизи, примеси крови, гноя. Обычно заболевание начинается с разжижения стула без патологических примесей, а через 2—3 мес в кале появляется кровь, перемешанная с калом, слизь. Затем присоединяются и другие симптомы заболевания. В редких случаях неспецифический язвенный колит может сопровождаться запорами.

Болевой синдром при НЯК непостоянен, он предшествует или совпадает с эпизодами учащенного и разжиженного стула. Схваткообразная боль по всему животу, без определенной локализации или вокруг пупка обычно появляется во время приема пищи или перед актом дефекации. При дальнейшем развитии заболевания болевой синдром обычно исчезает. Упорные, длительные боли характерны для осложненного неспецифического язвенного колита.

Ярко выражены жалобы астеноинтоксикационного характера: быстрая утомляемость, общая слабость, головные боли, субфебрильная температура, снижение аппетита, похудение и другие.

Начальные проявления неспецифического язвенного колита могут **маскироваться** заболеваниями с **поражением суставов. Ребенку при этом длительное время проводится лечение по поводу ревматизма или ревматоидного артрита. Поражение суставов при неспецифическом язвенном** колите обусловлено системностью поражения органов, деформация суставов отсутствует, поражены в основном крупные суставы, нет признаков кардита.

При объективном осмотре у ребенка ярко выражены симптомы хронической интоксикации и полигиповитаминоза: серовато-зеленоватый, бледный оттенок кожи лица, признаки анемизации организма, «тени» или «синевы» под глазами, сухость губ, заеды, повышенная ломкость ногтей, тусклый оттенок волос и т.д. Питание может быть нормальным, но чаще пониженное. Четко выявляются объективные признаки задержки физического и, особенно, полового развития (отсутствие длительное время вторичных половых признаков, недостаточное развитие гениталий). Могут диагностироваться отклонения в нервно-психической и вегетативной сферах. Со стороны сердечно-сосудистой системы обычно всегда имеются патологические отклонения — систолический шум на верхушке сердца и в точке Боткина функционального характера, стойкая аритмия, тахикардия. При осмотре живота — часто отмечается вздутие, урчание и шум плеска по ходу толстого кишечника, метеоризм. Пальпируются болезненная (спазмированная) или безболезненная сигмовидная и ободочная кишки. Практически у всех больных определяется умеренная гепатомегалия, а в некоторых случаях — спленомегалия.

Клинические проявления НЯК определяют степень тяжести заболевания. При легкой степени тяжести частота жидкого стула обычно менее 4 раз в сутки, СОЭ нормальная или умеренно повышена (16—25 мм/ч), системные проявления не наблюдаются. При среднетяжелом колите у большинства детей (80%) наблюдается диарея с частотой стула 5—6 раз в сутки, а также резкое снижение аппетита, массы тела, отставание в физическом развитии, у половины детей отмечается непостоянный субфебрилитет и развивается анемия (как правило, со снижением уровня НЬ до 90—110 г/л), СОЭ увеличивается до 25—50 мм/ч. При тяжелом колите у всех больных стул жидкий и дефекация свыше 6 раз в сутки, аппетит резко снижен вплоть до анорексии, отмечается лихорадка, значительная потеря массы тела, постепенное отставание в физическом развитии с замедлением роста, наблюдается лабильность пульса, тахикардия, ослабление тонов сердца, снижение артериального давления, развивается анемия со снижением уровня НЬ ниже 80 г/л, СОЭ повышено до 50—70 мм/ч.

При НЯК возможны общие и местные осложнения. К местным относятся: тяжелое кишечное кровотечение, перфорация кишки с исходом в перитонит, токсическая дилатация толстой кишки, стриктура толстой кишки, параректальные свищи, аноректальные осложнения (слабость сфинктеров, энкопрез, анальные трещины, кондиломы, парапроктит). К общим осложнениям относятся: поражение суставов, кожи, почек, печени, нарушения со стороны периферической и центральной нервной системы. Осложнения чаще сопровождают тяжелый колит, многие из них связаны с вовлечением в процесс соединительной ткани. По сравнению со взрослыми, у детей осложнения отмечаются реже.

Диагностика НЯК основывается на тщательном сборе анамнеза, оценке жалоб и объективного обследования больного. Наряду с общим осмотром, пальпацией толстой кишки, необходимо осмотреть анальную область, провести пальцевое исследование сфинктеров прямой кишки. Обязательно исследование периферической крови в динамике, проведение копрологического исследования, повторные исследования кала на патогенную флору и дисбактериоз, простейшие, микобактерии туберкулеза.

Как уже отмечалось, в общем анализе крови у больных НЯК отмечается стойкая гипохромная анемия, изредка лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ (обычно выше 20 мм/ч).

При биохимическом исследовании крови у больных НЯК выявляется гипопроteinемия, диспротеинемия за счет гипоальбуминемии и гипер- γ -глобулинемии, увеличение фракции α_2 -глобулинов. У большинства больных имеются признаки синдрома цитолиза (гипертрансфераземия), положительные осадочные пробы, выявляется С-реактивный белок.

В копрограмме — кал неоформленный, обилие эритроцитов, лейкоцитов, слизь, переваренные частицы и т.д. Анализ кала на дисбактериоз в 100% выявляет нарушение биоценоза кишечника с наличием условно-патогенной флоры, снижением общего количества кишечной палочки, полным или частичным отсутствием бифидофлоры.

Указанные исследования важны, однако верификация диагноза основывается на проведении инструментальных исследований: ректоро-

маноскопии, колонофиброскопии, ирригографии. По показаниям проводится биопсия слизистой толстой кишки.

Ректороманоскопическое исследование в остром периоде **НЯК** позволяет выявить ранние признаки заболевания в виде отечности, разрыхленности слизистой оболочки кишки, умеренной или выраженной гиперемии слизистой оболочки, отсутствия сосудистого рисунка, единичных или множественных геморрагии, утолщения складок слизистой, зернистости слизистой, в том числе выраженной (симптом «малины»), контактной кровоточивости, в том числе выраженной (симптом «кровоавой росы»). При более длительном течении заболевания выявляются поздние изменения: поверхностные или глубокие эрозии и язвенные дефекты с белесоватым дном (фибрин); сливные обширные эрозивно-язвенные поля (при тяжелом течении); в просвете кишки кровь, слизь, гной; псевдополипы. В периоде ремиссии сохраняется зернистость и легкая ранимость слизистой, смазанность сосудистого рисунка, участки атрофии слизистой оболочки. Воспалительные явления уменьшаются, возможно образование рубчиков и псевдополипов. Колоноскопическое исследование отличается большей информативностью, поскольку позволяет осматривать все отделы толстой кишки вплоть до илеоцекального угла. Выявленные при этом изменения идентичны ректороманоскопическим.

Наряду с эндоскопическим исследованием больного ведущую роль играет рентгенологическое обследование кишечника (ирригография) с контрастированием толстой кишки бариевой взвесью или двойным контрастированием (бариевая взвесь и воздух). Патогномоничные признаки неспецифического язвенного колита, выявляемые на ирриграммах: пятнистый («мраморный») рисунок толстой кишки; быстрое освобождение от бария пораженных участков кишки (гипермоторика); исчезновение гаустр (симптом «водопроводной трубы» или «шланга»); зазубренность контуров; укорочение толстой кишки с выпрямлением естественных изгибов; двуконтурность рисунка кишки.

Ирригографическое исследование позволяет не только установить наличие воспалительного процесса, но и определить его распространенность, а также характер двигательных расстройств кишечника. Нужно подчеркнуть, что рентгено-эндоскопическое исследование призвано исключить другие органические причины диарейного синдрома и уточнить локализацию процесса. Колоноскопия в этом отношении обладает преимуществами. С ее помощью удастся зарегистрировать минимальные изменения в слизистой оболочке, а также провести биопсию.

Дифференциальный диагноз **НЯК** проводится с дизентерией и другими острыми бактериальными колитами, гранулематозными и хроническими колитами, заболеваниями аноректальной области.

Острая бактериальная дизентерия и другие острые бактериальные колиты, в том числе обусловленные микробами группы *Campylobacter*, характеризуются, как правило, острым началом с выраженными признаками интоксикации и гемоколитом. Подобное начало встречается при **НЯК** редко; в большинстве случаев начальный период **НЯК** характеризуется появлением примесей (кровь, слизь, гной) в оформленном кале при отсутствии признаков интоксикации. У больных **НЯК** отсутствует

эффект от антибактериальной терапии, а ректороманоскопическое исследование, в отличие от острых колитов, выявляет повышенную кровоточивость и зернистость слизистой оболочки кишечника. Повторное ректороманоскопическое исследование при НЯК через 10—14 дней не выявляет положительной динамики, тогда как при острых колитах на фоне положительной динамики клинических симптомов уменьшается или ликвидируется гиперемия и отечность слизистой оболочки.

В пользу инфекционной этиологии колита свидетельствуют неожиданное начало, групповые случаи заболевания, доминирование болевого синдрома, присутствие патогенных микроорганизмов в фекалиях. При колите, вызванном эшерихиями 0157, часто развивается гемолитико-уремический синдром. Причиной энтероколита, продолжающегося в течение ряда месяцев, может быть иерсиниоз, в эндемичных районах — амебиаз, у иммунологически «скомпрометированных» больных — цитомегаловирусная, герпетическая, микобактериальная инфекция. Присутствие хронического воспалительного инфильтрата в сочетании с нарушением архитектоники крипт и обеднением желез указывает на НЯК.

Болезнь Крона (или гранулематозный колит) нередко имеет сходную с НЯК клиническую симптоматику и дифференцируется с помощью ректороманоскопии и ирригографии. В отличие от НЯК, для болезни Крона характерно очаговое поражение с четкими границами между неизмененными и пораженными участками слизистой оболочки, которая в результате неравномерного отека и наличия изъязвлений приобретает вид «булыжной мостовой». При болезни Крона кровоточивость не характерна. Отсутствует корреляция между тяжестью симптомов и характером поражения кишечника. Прямая кишка чаще без признаков воспаления, но могут вовлекаться другие отделы пищеварительного тракта, особенно терминальный отдел подвздошной кишки. Воспаление носит сегментарный и трансмуральный характер. Типичны продольные изъязвления, афты, стриктуры, свищи, перианальные проявления. Микроскопически — очаговое воспаление, подслизистые гранулемы. Архитектоника крипт не нарушена.

Хронический колит (проктосигмоидит) у детей иногда сопровождается гемоколитом. В отличие от НЯК, для этой формы колита не характерны выраженная интоксикация, значительное повышение СОЭ, четкие рецидивы, а при адекватном лечении отмечается быстрая положительная динамика состояния. При ректороманоскопическом исследовании отсутствует контактное кровотечение, более характерны субатрофические изменения слизистой оболочки; эрозии и тем более язвы отмечаются достаточно редко.

Дифференциальная диагностика неспецифического язвенного колита с заболеваниями аноректальной области (полипы толстой кишки, геморрой, гемангиома прямой кишки, папиллома) не вызывает особых затруднений для врача при квалифицированном осмотре анальной области и проведении ректоскопии.

ЛЕЧЕНИЕ. В периоде обострения НЯК назначается постельный режим и обеспечивается психоэмоциональный покой больного. К уходу за

ребенком следует привлекать родителей. Это необходимо, прежде всего, потому, что в связи с развитием вторичных изменений психики у больных (уход в болезнь, сужение круга интересов, эгоистичность, негативное отношение к лечению) необходимо обеспечить щадящее и строго индивидуальное отношение к больным детям. Весьма эффективна психотерапия (рациональная психотерапия, внушение в состоянии бодрствования, аутогенная тренировка), способствующая развитию у ребенка уверенности в выздоровлении и потенцирующая эффект медикаментозных средств.

Диета при НЯК должна обеспечивать физиологические потребности ребенка в пищевых веществах, способствовать уменьшению воспалительного процесса, пищевой сенсibilизации, нормализации функционального состояния кишечника и стимуляции процессов регенерации. Применяются последовательно диеты № 4, 4б, 4в. Все блюда готовятся на пару или отвариваются, при нормализации стула запекаются в духовке. Кратность приема пищи 5–6 раз в сутки, пища дается в теплом виде. В рационе ограничивают количество углеводов, так как, усиливая процессы брожения, они вызывают метеоризм, боль в животе, учащение стула. Обязательно вводят оптимальное количество белка, прежде всего животного (мяса, рыбы), учитывая потерю белка и нарушение процессов всасывания в кишечнике. Потребность в жирах удовлетворяется за счет сливочного масла. При малейшей непереносимости любого продукта его следует исключить.

Антибиотики применяют строго по показаниям. Их назначение ограничивается случаями септических осложнений, поскольку они могут усиливать аллергические процессы и усугубляют дисбактериоз. Антибиотики (аминопенициллины, цефалоспорины и т.д.) назначаются в возрастных дозировках курсами по 7–10 дней в сочетании с витаминами и флюконазолом.

В терапии НЯК находят применение три основные группы лекарственных препаратов: аminosалицилаты, кортикостероиды и иммунодепрессанты.

Основным препаратом из группы аminosалицилатов остается на протяжении более 50 лет сульфасалазин. Он прочно вошел в лечебный арсенал при легком и среднетяжелом течении язвенного колита, а также как эффективное средство поддерживающей терапии. Действующее начало — 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) — в нем соединена азосвязью с сульфapiридином, выполняющим роль носителя. Под влиянием бактериальных азo-редуктаз эта связь нарушается в толстой кишке, что и приводит к высвобождению 5-АСК, оказывающей местное противовоспалительное действие. Препарат эффективен в правых отделах ободочной кишки и не влияет на течение воспалительного процесса в прямой кишке в силу особенностей фармакокинетики. Его эффективность зависит от дозировки, времени контакта со слизистой и сохранности кишечной микрофлоры. Сульфасалазин уступает в лечебной эффективности кортикостероидам. Его терапевтическая суточная доза детям до 5 лет — 1–3 г, от 6 до 10 лет — 4 г, старше 10 лет — 5 г. Препарат назначается 3 раза в день после еды. Первоначальная доза сохраняется

до получения клинического эффекта, затем уменьшается на 1/3. Если на протяжении двух недель состояние ребенка не ухудшится, суточная доза вновь снижается на 1/3; постепенно подбирается минимальная доза, обеспечивающая клиническую ремиссию. Минимальная доза препарата дается до конца курса лечения в стационаре и затем в амбулаторных условиях при легкой и среднетяжелой формах не менее 2—4 месяцев, тяжелой — не менее 6 месяцев. Если при снижении дозы препарата наступает ухудшение, то следует возвратиться к предыдущей дозировке.

Следует отметить, что у трети больных, получающих высокие дозы препарата, могут быть побочные явления, обусловленные сульфapiридином. Это может быть тошнота, рвота, анорексия, головная боль, реже — гепатит, изменения со стороны крови. Токсические реакции возникают преимущественно у детей слабых или медленных ацетиляторов.

Чтобы избежать побочных явлений, в конце 70-х годов была успешно предпринята попытка создания чистой 5-АСК без сульфapiридина. С этой целью использовано 2 типа транспортных систем: первый — покрытие 5-АСК полупроницаемой рН-чувствительной мембраной и второй — связывание 2 молекул 5-АСК азо-связью. Препараты с медленным высвобождением 5-АСК и рН-зависимым покрытием получили общее название «месалазин» (мезакол, салофальк, пентаса). Упрощенно можно считать, что они в равной мере эффективны в лечении язвенного колита, но их выбор должен быть осознанным при различных локализациях болезни Крона. Месалазин применяют по тем же показаниям, что и сульфасалазин, в том числе при непереносимости последнего. Дозу 5-АСК можно повысить до 4—8 г/сут без риска осложнений, хотя обычно терапевтическая доза — 3—4 г/сут, поддерживающая — 1—2 г/сут после еды в течение 6—8 недель с последующим постепенным уменьшением дозы. Если сульфасалазин полностью неэффективен при ректальном введении, то месалазин в клизмах и свечах приравнивается к кортикостероидам. При дистальном и левостороннем НЯК можно успешно применять клизмы салофалька в дозе 2—4 г/сут, при проктите — свечи салофалька или пентасы — 1—2 г/сут.

Глюкокортикостероидная терапия показана только при тяжелом, осложненном течении НЯК и неэффективности препаратов группы аминосалицилатов. Кроме того, они остаются наиболее эффективным методом лечения и дистального колита. Их можно использовать парентерально, орально и ректально. Классическая схема обычно включает прием преднизолона внутрь из расчета 0,5—1 мг/кг массы тела в сутки. Эту дозу преднизолона назначают на 3—4 недели, а затем еженедельно уменьшают на 2,5 мг. Длительность курса лечения составляет не менее 3 месяцев. При распространенных формах язвенного колита оральный прием и местное лечение сочетают, при дистальном поражении используют исключительно ректальный способ введения стероидов. По общему признанию, глюкокортикоиды высокоэффективны в лечении обострения заболевания и бесполезны в предупреждении атаки. Исключение — интермиттирующий прием преднизолона через день у больных с частыми обострениями или хроническим непрерывным течением, рефрактерных к 5-АСК.

Важным шагом к снижению побочных явлений явилось создание препаратов синтетических глюкокортикоидов с высокой эффективнос-

тью к рецепторам и низкой системной биодоступностью. Это подтверждено для тиксокортола, беклометазона, будесонида. Последний при ректальном введении обеспечивал идентичный гидрокортизону эффект, но не оказывал ингибирующего влияния на гипофизарно-адреналовую ось. Оптимальная доза — в пределах 2 мг/сут.

Для подавления иммунных реакций при лечении больных НЯК используются иммунодепрессивные препараты, поскольку около 15—20% больных НЯК не реагируют на стандартную терапию глюкокортикоидами и аминосалицилатами. Этот контингент больных, особенно с хроническим активным течением болезни, требует агрессивной иммуносупрессивной терапии. Общепринятыми препаратами для этой цели являются азатиоприн и 6-меркаптопурин. Они блокируют активацию генов эффекторных лимфоцитарных клеток, преимущественно Т-лимфоцитов. Эти препараты в большей степени предупреждают обострение, чем купируют текущий воспалительный процесс. Азатиоприн комбинируют с кортикостероидами, что позволяет снизить дозу или отменить гормоны при стероидной зависимости. Эффективная доза — 2—4 мг/кг в сутки. Лечение продолжают без перерывов годами. Однако эффект проявляется не сразу — в среднем через 3 месяца от начала приема. Побочные реакции наблюдаются сравнительно редко — у 10—17% больных в виде аллергии, лейкопении, преходящих инфекций. В последние годы наряду с пуриновыми аналогами применяют и метотрексат. Будучи антагонистом фолиевой кислоты, он также ингибирует синтез пуриновых нуклеотидов в пролиферирующих лимфоцитах и эффективнее подавляет именно вторичный иммунный ответ. Метотрексат вводят парентерально 25 мг 1 раз в неделю или внутрь 5 мг через день. В комбинации с глюкокортикоидами эффект проявляется через 3—4 недели. Однако спустя 6—8 месяцев возможно снижение чувствительности к препарату и реактивация. Побочные явления (стоматит, диспептические расстройства) наблюдаются часто, но серьезной опасности не представляют.

Если азатиоприн и метотрексат используют в лечении гормонально-зависимых форм язвенного колита, то единственный способ преодолеть гормональную устойчивость — назначение циклоспорина А. Его применяют кратковременно в дозе 4 мг/кг массы тела в сутки внутривенно. Эффект быстрый, однако возможны серьезные побочные явления. Обратимая почечная недостаточность описывается у 7% больных. Циклоспорин А используют лишь в тех центрах, где возможно мониторирование его концентрации.

Эффективность применения препаратов группы аминосалицилатов повышается при одновременном назначении эубиотиков — энтерола, мексаформа, мексазы, которые назначаются курсами по 7—8 дней с интервалом в 3—4 недели, всего 2—3 курса лечения.

Для нормализации биоценоза кишечника с первых дней пребывания ребенка в стационаре применяются кишечные эубиотики — колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин, бификол в течение 3—6 недель. Для улучшения функции кишечника при диарее применяются ферментные препараты (панкреатин, панзинорм, панкурмен, креон, панкреаль и др.), при отсутствии послабления стула — фестал, ораза. Широко

используется фитотерапия: отвары гранатовых корок, дубовой коры, черемухи, черники, ромашки, зверобоя, крапивы и т.д.

В связи с нередко развивающимися явлениями полигиповитаминоза назначается комплекс витаминов (С, В₁, В₂, В₆, А). Для уменьшения травмирования психики ребенка витамины обычно назначаются внутрь и лишь в выраженных случаях гиповитаминоза — парентерально.

Учитывая, что в течении НЯК существенную роль играет состояние регенераторно-репаративных процессов и микроциркуляции в стенке толстой кишки, в терапевтический комплекс целесообразно включать адаптогены, иммуномодуляторы и препараты, нормализующие микроциркуляцию. Из группы адаптогенов рекомендуются пентоксил, метилурацил внутрь, экстракт алоэ в/м по 1 мл ежедневно в течение 3 недель. В фазе ремиссии НЯК используется мумие в виде 1%-го водного раствора внутрь в течение двух месяцев. В качестве иммуномодулятора может быть использован спленин (по 0,5—1,0 мл в/м) ежедневно в течение 7—10 дней. Нормализующее влияние на состояние микроциркуляции оказывает трентал (по 10 мг/кг массы тела) или инстенон (внутри по 1/2—1 таблетке 3 раза в день) в течение 2—3 недель.

При выраженных явлениях токсикоза с эксикозом проводится инфузионная терапия — внутривенные капельные вливания дезинтоксикационных растворов (глюкозы, физраствора, полиионного раствора). Для нормализации азотистого баланса широко применяются белковые гидролизаты (гидролизин, аминокептид, гидролизат казеина и др.), аминокислотные смеси (альвезин, мориамин и т.д.). Недостаточное поступление энергетического материала компенсируется введением жировых эмульсий — интралипида, липофундина, липофизана.

При развитии гипохромной анемии назначаются препараты железа: гемофер, феррум-лек в/м по 0,5—1 мл ежедневно, на курс 10—15 инъекций; ектофер в/м из расчета по железу 1,5 мг/кг (от 0,5 до 1,5 мл в зависимости от возраста) ежедневно, на курс лечения 10—20 инъекций.

Неэффективность консервативной терапии и развитие осложнений является основанием для решения вопроса об оперативном лечении. У 2—5% детей с тяжелой атакой НЯК могут возникнуть осложнения, требующие хирургического лечения. Осуществляют два типа операций: субтотальную колэктомию с илеоректальным анастомозом или колэктомию с демукотомией прямой кишки и формированием тазового тонкокишечного резервуара. Операцию проводят одномоментно или в 2 этапа с временной илеостомой. Показаниями к хирургическому лечению являются осложнения язвенного колита (кровотечение, токсическая дилатация, перфорация и др.), неэффективность медикаментозного лечения и его осложнения.

Диспансеризация больных неспецифическим язвенным колитом предусматривает организацию рационального режима дня, диетотерапию, профилактические курсы лечения, которым обычно предшествует амбулаторное исследование (копрограмма, исследование кала на дисбактериоз, по показаниям — ректороманоскопия). В связи с тем, что после выписки из стационара больные продолжают получать препараты

группы салазопиридазина, контрольные анализы крови и мочи проводятся не реже двух раз в месяц. Профилактическое лечение включает назначение сборов лекарственных растений, по показаниям — биопрепаратов, адаптогенов, витаминов. Профилактические прививки и санаторно-курортное лечение противопоказаны.

БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона (или терминальный, регионарный илеит, гранулематозный энтероколит) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся гранулематозно-язвенным поражением преимущественно терминального отдела подвздошной части ободочной кишки.

При болезни Крона в отличие от НЯК в процесс вовлекаются не только слизистая оболочка, но и глубокие слои кишечной стенки вплоть до серозной оболочки. В связи с этим часто наблюдаются осложнения в виде свищей, стриктур, абсцессов.

Заболевание, именуемое в настоящее время болезнью Крона, до появления в 1932 г. статьи Crohn и соавт. в научной литературе не упоминалось. В указанной статье впервые были представлены клинические и морфологические признаки изолированного поражения терминального отдела подвздошной кишки (регионарный илеит). Результаты дальнейших наблюдений вскоре показали, что процесс, описанный Кроном, может не только поражать тонкую кишку, но и распространяться за илеоцекальный клапан (баугиниева заслонка) на прилежащие отделы толстой кишки. В последующие десятилетия представление о болезни Крона еще более расширилось. Появились публикации о болезни Крона с локализацией в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке, анальной области. Однако отмечалось, что, несмотря на то, что заболевание может поражать пищеварительный тракт от полости рта до ануса, преимущественной локализацией процесса остается кишечник. Следует подчеркнуть, что длительное время в литературе болезнь Крона описывали под разными названиями: «терминальный илеит», «регионарный энтерит», «гранулематозный энтерит», «гранулематозный энтероколит», «болезнь Крона толстой кишки». В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе распространен термин «болезнь Крона».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Болезнь Крона встречается во всех странах мира. Известны крупные обзорные работы, суммирующие информацию об этом заболевании, поступающую из Великобритании, Скандинавии, Швейцарии, Израиля, Южной Африки, США. Согласно опубликованным данным, первичная заболеваемость болезнью Крона в мире составляет 1–6 человек на 100 000, а распространенность — 75,2 на 100 000 населения. Ученые, занимающиеся проблемой болезни Крона, отмечают возросшую частоту заболевания. Результаты эпидемиологических исследований,

проведенных в Швеции, свидетельствуют о том, что первичная заболеваемость болезнью Крона в этой стране возросла за последние 20 лет с 3,5 до 6,0 на 100 000. Причем тенденция к росту прослеживается во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков. По некоторым данным, частота болезни Крона за последние 10 лет возросла в мире в 5 раз. Как и НЯК, болезнь Крона одинаково часто поражает мужчин и женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст от 10 до 40 лет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Этиология заболевания неизвестна. Важное значение в патогенезе придается генетическим факторам, прежде всего генетически детерминированным аномалиям функции нейтрофильных фагоцитов, которые при болезни Крона обладают более низкой, чем у здоровых, фагоцитарной активностью. Установлена определенная связь заболевания с генетически обусловленными маркерами — антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA. Предполагается, что при болезни Крона возникает специфический, ассоциированный только с этим заболеванием антиген, имеющий детерминанты с нативным кишечным эпителием. Аутоиммунные процессы при болезни Крона приобретают патологический характер и приводят к развитию тяжелых системных и локальных воспалительных реакций в слизистой кишечника.

Характерной особенностью болезни Крона является очаговое поражение с четкими границами между пораженными и здоровыми участками. Гиперемизированные, бугристые, с умеренной кровоточивостью участки чередуются с нормальной слизистой оболочкой. Вначале поражается подслизистый слой с постепенным вовлечением в процесс мышечного и субсерозного слоев. Отмечаются утолщение и отек кишечной стенки, образование гранул с эпителиоидными клетками, лишенными казеозной основы, поражаются лимфатические сосуды. В результате просвет кишки сужается, образуются свищи, спайки, язвы.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ. Ключевой признак болезни Крона при патолого-анатомическом исследовании — неспецифическое воспаление всей толщи стенки пораженного органа. Обычно трансмуральный характер поражения прослеживается уже на ранних стадиях заболевания. Макроскопическая картина болезни Крона характеризуется утолщенной, отечной брыжейкой: пальцевидные выпячивания утолщенной брыжейки характерно распространяются по всей серозной оболочке. Брыжеечные лимфатические узлы могут спаиваться вместе, образуя конгломераты. В пораженной брыжейке и на серозной оболочке иногда бывают видны расширенные лимфатические сосуды. Состояние слизистой оболочки определяется тяжестью заболевания и распространенностью процесса. При вскрытии пораженного сегмента кишки в одних случаях обнаруживают лишь незначительную гиперемию и отек слизистой оболочки, в других — архитектура слизистой оболочки нарушается за счет узловатого (бугристого) отека, перемежающегося с глубокими язвами. Язвы, как правило, линейные, напоминающие по форме следы грабеля, имеют тенденцию распространяться в продольном направлении. Они могут

наблюдаться и на фоне неизменной слизистой оболочки. Язвы различны по глубине, но чаще всего проникают в подслизистый и мышечный слой, где, соединяясь между собой, образуют большой интрамуральный канал. В связи с этим серозная оболочка и брыжейка регулярно воспаляются. Отсюда одна из характерных черт болезни Крона — тенденция пораженных петель спаиваться между собой перитонеальными фиброзными тяжами. Адгезивный процесс часто осложняется свищами, которые можно рассматривать как вторую характерную особенность болезни Крона.

Предполагается, что свищи берут свое начало от язв, которые постепенно проникают в серозную оболочку и соседние петли кишок. Такие свищи образуются между петлями толстой и тонкой кишки или между петлями тонкой. Они могут пенетрировать кожу и выходить наружу. Наиболее частыми местами расположения наружных отверстий свищевых ходов считаются пупок и промежность. Если при болезни Крона поражается прямая кишка, язвы, образовавшиеся в ректальных криптах, могут проникать в параректальную клетчатку, формируя абсцесс, или в анальный канал, где поражаются сфинктеры и поддерживающие их мышцы.

Прерывистый (сегментарный) характер воспаления наблюдается у 75—85% больных болезнью Крона. В отрезке кишки, расположенном между двумя пораженными сегментами, как правило, не выявляется ни макроскопических, ни микроскопических изменений. Однако отмечено, что неизменный участок кишки, расположенный проксимальнее пораженного сегмента, часто бывает расширен.

Микроскопически болезнь Крона проявляется воспалительной инфильтрацией, распространяющейся в глубокие слои кишечной стенки. Несмотря на трансмуральный характер поражения, наибольшие изменения выявляют в подслизистом слое, который в результате отека значительно утолщается. При прогрессировании процесса в нем находят гиалинизацию сосудов и фиброз. Наиболее полную информацию о болезни Крона при гистологическом исследовании дают щелевидные язвы и гранулемы с многоядерными гигантскими клетками.

Результаты многочисленных исследований показывают, что гранулемы при болезни Крона можно обнаружить во всех слоях кишечной стенки, а также в лимфатических узлах и брыжейке. Процент выявления гранул колеблется от 40 до 85. В биоптатах они определяются значительно реже, чем в макропрепаратах.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. При болезни Крона клиническая симптоматика имеет очень много общего с клиникой неспецифического язвенного колита, но в зависимости от локализации, протяженности поражения, длительности болезни имеет свои особенности. Заболевание чаще развивается постепенно, характеризуется волнообразным рецидивирующим течением, сопровождается болью в животе, диареей, наличием крови, гноя и слизи в стуле, лихорадкой, снижением массы тела, нарастающей анемизацией больного. Для болезни Крона толстой кишки характерна выраженная диарея, которая часто предшествует гемоколиту, схваткообразная боль в животе во время акта дефекации, примесь в каловых массах большого количества гноя и темной крови (из прокси-

мального отдела толстой кишки). Стул зловонный, из-за большого количества жира и пузырьков газа кал обычно плавает в воде. Диарея обуславливает развитие признаков нарушения всасывания витаминов, электролитов. Иногда основными клиническими симптомами бывают поражения анальной и перианальной областей, проявляющиеся анальным зудом, глубокими трещинами, сфинктеритами, парапроктитами, фистулами, абсцессами. В результате образования в кишечной стенке глубоких щелевидных язв часто формируются кишечные свищи, прикрытые перфорации, межкишечные спайки с образованием инфильтратов в брюшной полости.

При осмотре больного ребенка в большинстве случаев отмечается отставание массы тела, иногда — задержка роста и полового развития. Могут отмечаться поражения глаз (увеит, ирит, конъюнктивит) и кожи (пиодермия, узловатая эритема), признаки гиповитаминоза. Живот чаще мягкий, несколько вздут, определяется болезненность вокруг пупка и в правой подвздошной области.

Течение болезни Крона у детей чаще вялое, но неуклонно прогрессирующее, острые формы терминального илеита встречаются редко.

ДИАГНОЗ болезни Крона подтверждается с помощью эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований. При проведении эндоскопического исследования методом выбора является колоноскопия, позволяющая осмотреть всю толстую кишку, так как при правосторонней локализации процесса ректороманоскопия может дать отрицательный результат ввиду отсутствия изменений в прямой кишке. В ранней стадии заболевания в пораженной части отмечаются лимфоидные фолликулы, афтоидные язвы, располагающиеся на неизменной слизистой оболочке. По мере прогрессирования процесса язвы становятся большими и глубокими, и тогда рельеф слизистой оболочки приобретает вид «булыжной мостовой». Отмечается сегментарное сужение просвета кишки, псевдодивертикулез, спайки. Гаустры нерегулярны, асимметричны просвет слизистой. Характерно чередование участков измененной воспалительным процессом слизистой с участками нормальной слизистой оболочки.

Характерными рентгенологическими признаками являются четкие границы пораженных и здоровых участков кишек, сужение просвета, спазм и ригидность тонкой кишки. Рельеф слизистой оболочки изменен. Выявляются утолщение, ригидность, уплощение складок слизистой, картина «булыжной мостовой», обусловленная характерным распределением бария в просвете кишки и между складками. К ранним рентгенологическим признакам поражения толстой кишки относятся повышенная гаустрация, наличие мелких округлых язв в слизистой оболочке. При прогрессировании процесса изъязвления глубоко проникают в стенку кишки, отмечается сужение просвета, утолщение и ригидность ее стенки. Неизменные участки слизистой выпячиваются в просвет кишки, образуя псевдодивертикулы.

Гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки выявляет усиление плазмноклеточной инфильтрации. В подслизистом слое

обнаруживаются эпителиоидно-клеточные гранулемы, круглоклеточная инфильтрация с наличием в инфильтрате гигантских клеток.

При дифференциальной диагностике, помимо неспецифического язвенного колита (*табл. 81*), следует прежде всего исключить острый аппендицит (отсутствуют признаки патологического процесса в кишке, диарея, гемоколит) и острые инфекционные заболевания (дизентерия, сальмонеллез, шигеллез — см. «Неспецифический язвенный колит»).

Таблица 81

Дифференциально-диагностические признаки неспецифического язвенного колита и болезни Крона

Показатели	Неспецифический язвенный колит	Болезнь Крона
Возраст начала болезни	Любой	До 7—10 лет очень редко
Характер начала болезни	Острое у 5—7% больных, у остальных — постепенное (3—6 мес)	Острое крайне редко, постепенное в течение нескольких лет
Кровотечения	В периоде обострения постоянные	Редко, чаще при вовлечении в процесс дистальных отделов толстой кишки
Диарея	Стул частый, жидкий, нередко с ночными дефекациями	Редко, чаще 4—6 раз, кашицеобразный, преимущественно в дневное время
Запор	Редко	Более типичен
Боли в животе	Только в период обострения, интенсивные перед дефекацией, после опорожнения стихают	Типичны, чаще неинтенсивные
Пальпация области живота	Спазмированная, болезненная толстая кишка	Инфильтраты и конгломераты кишечных петель, чаще в правой подвздошной зоне
Перфорации	При токсической дилатации в свободную брюшную полость, протекают малосимптомно	Более типичны прикрытые
Свищи	Не встречаются	При длительном течении
Ремиссия	Характерна, возможно длительное отсутствие обострений с обратным развитием структурных изменений в кишечнике	Отмечаются улучшения; абсолютной ремиссии нет; структура кишечника не восстанавливается

Показатели	Неспецифический язвенный колит	Болезнь Крона
Малигнизация	При длительности болезни более 10 лет	Редко
Обострения	Симптомы заболевания выражены, но поддаются лечению хуже	Симптомы заболевания постепенно нарастают без особого отличия от периода благополучия
Поражения перианальной области	У 20% больных мацерация, трещины	У 75% больных перianальные свищи, абсцессы, язвы — иногда единственные проявления болезни
Распространенность процесса	Только толстая кишка: дистальное, левостороннее, тотальное	Любой отдел пищеварительного тракта
Стриктуры	Нехарактерны	Встречаются часто
Гаустрация	Низкая сглажена или отсутствует	Утолщены или нормальные
Поверхность слизистой оболочки	Зернистая	Гладкая
Микроабсцессы	Есть	Нет
Язвенные дефекты	Неправильной формы, без четких границ	Афтоподобные изъязвления с венчиком гиперемии или трещиноподобные продольные дефекты
Контактная кровоточивость	Есть	Нет
Эвакуация бария	Нормальная или ускорена	Замедлена
Укорочение толстой кишки	Часто	Нехарактерно
Поражение тонкой кишки	Чаше отсутствует, при ретроградном илеите равномерное, как продолжение колита	Прерывистое, неравномерное, с ригидностью стенки, часто на значительном протяжении

ЛЕЧЕНИЕ детей с болезнью Крона практически не отличается от терапии при неспецифическом язвенном колите. При обострении заболевания рекомендуется голодный режим в течение 24—48 часов с одновременным парентеральным питанием и последующим постепенным переходом на диету № 4. Препараты группы салазопирина (см. «Неспецифический язвенный колит») при гранулематозном колите менее эффективны, поэтому их часто сочетают с кортикостероидами. Преднизолон назначается внутрь в убывающих дозировках: начальная доза препарата 1 — 1,5 мг/кг массы тела еженедельно уменьшается на 5 мг до суточной дозы 5—10 мг. В этой дозе препарат принимается длительно, в

течение 3—4 месяцев. Перспективно использование местно действующих глюкокортикоидов (будезонида), освобождающихся из капсул в терминальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке. В наиболее тяжелых случаях прибегают к назначению иммунодепрессантов (азотиоприн — по 1 — 1,5 мг/кг массы тела в сутки в 2—4 приема), 6-меркаптопурина (из расчета 2—2,5 мг/кг массы тела в 1—2 приема). Длительность курса определяется эффективностью и переносимостью препарата. По показаниям используются имодиум, антихолинергические препараты, витамины, иммуномодуляторы, симптоматические средства. При наличии лихорадки обязательно назначение антибиотиков. Показаниями к оперативному лечению служат перфорация, кишечная непроходимость, повторные профузные кровотечения, острая токсическая дилатация толстой кишки, свищи, стриктуры кишок.

ПРОГНОЗ определяется формой, стадией, тяжестью заболевания, наличием осложнений, возрастом детей. Неблагоприятен при тотальном поражении кишечника, тяжелых осложнениях. Пациенты должны находиться под непрерывным диспансерным наблюдением, осматриваться не реже одного раза в месяц, а при рецидивирующем течении — чаще. В периоде диспансерного наблюдения важное значение придается режиму, санации очагов инфекции, своевременному и полноценному противорецидивному лечению.

ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ (ЦЕЛИАКИЯ)

Глютеновая энтеропатия (ГЭП) — полисиндромное заболевание тонкой кишки, характеризующееся развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки в ответ на употребление растительного белка глютена, содержащегося в злаках, у лиц, генетически предрасположенных к заболеванию. Атрофия слизистой оболочки тонкого кишечника приводит к нарушению всасывания пищевых веществ, диарее, стеаторее и потере массы тела. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе повреждающего действия глютена, тесно связаны с Т-лимфоцитами и детерминированы генами, кодированными в главном комплексе гистосовместимости.

Для обозначения заболевания используются разные термины: целиакия, спру-целиакия (от гол. *sprue* — пена), нетропическая спру, глютенчувствительная энтеропатия, глютенная болезнь или энтеропатия, идиопатическая стеаторея, болезнь Жи—Хертера—Хьюбнера и др.

Еще в первом столетии новой эры Aretaios Cappadozien и Aurelianus описали у детей и женщин хронические поносы, жирный стул, истощение и назвали эту болезнь *Diathesis coeliacus* или *Morbus coeliacus*. Первое детальное описание целиакии у детей, ставшее классическим, опубликовал в 1888 г. Samuel Gee, врач Бартоломеевского госпиталя в Лондоне. Характерными симптомами заболевания являлись диарея, истощение, анемия и задержка физического развития. S. Gee называл болезнь цели-

акией, что в переводе с латинского означает «чревная болезнь». В 1908 г. американец Hertel обратил внимание на нарушения полового созревания у детей с целиакией и назвал ее интестинальным инфантилизмом. Он предполагал, что у грудных детей болезнь вызывается микробной флорой. В 1909 г. Neubner в Германии связал причину целиакии с тяжелой недостаточностью пищеварения. С тех пор целиакию у детей стали называть болезнью Жи—Хертера—Хюбнера.

Решающий вклад в учение о целиакии сделал в 1950 г. голландский педиатр W. Dicke. В диссертации, посвященной этому заболеванию, он впервые связал причину целиакии у детей с глютенom — растворимой в алкоголе фракцией белка, содержащейся в пшенице. Это положение подтвердили в 1952 г. McIver и French, впервые применив аглютиновую диету для лечения целиакии. После широкого внедрения аглютиновой диеты летальность резко снизилась с 10—30% до 0,5%.

Характерные изменения слизистой оболочки кишечника, наблюдающиеся при целиакии, впервые описал в 1954 г. Paulley. В 1960 г. Rubin высказал положение о целиакии как о едином заболевании детей и взрослых, а с помощью аспирационной биопсии установил характерный для целиакии гиперрегенераторный тип атрофии. В 1983 г. C. O'Farrelly, J. Kelly и W. Hekkens сообщили о диагностическом значении высоких титров циркулирующих антител к глиадину, положив тем самым начало интенсивному исследованию атипичных форм целиакии и ассоциации ее с другими заболеваниями.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Успехи иммунологии изменили длительно существовавшее представление о ГЭП как о редкой болезни. При иммунологическом обследовании групп риска, включающих ближайших родственников больных, а также больных с инсулинзависимым сахарным диабетом, железодефицитной анемией, эпилепсией с кальцификатами мозга, хроническим афтозным стоматитом и гипоплазией зубной эмали, распространенность ГЭП достигает 1:300 и даже 1:200. Оказалось, что заболевание может протекать в скрытой (моносимптомной) форме и проявляться внекишечными манифестациями, например, задержкой физического, полового и умственного развития, аменореей или бесплодием. Частота ГЭП значительно колеблется в различных странах от 1:300 до 1:2000. Так, частота ГЭП составляет 1:300 в Ирландии, 1:557 в Израиле, 14:100 000 в Новой Зеландии. Национальное исследование, проведенное в Швеции, показало нарастание частоты заболевания с 1,7 на 1000 родившихся живыми детей с 1978 по 1982 г. до 3,5:1000 с 1982 по 1987 г., что, по мнению авторов, связано с увеличением содержания глютена в детских продуктах. По немногочисленным данным разных исследователей, частота этого заболевания в некоторых районах территории стран СНГ составляет 1:200—1:300 человек, в других — значительно ниже. Почти 80% больных ГЭП составляют лица женского пола.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. ГЭП является классической моделью первичного нарушения всасывания и иммунных болезней, связанных с HLA-системой. Из всех наследственных болезней при этом забо-

левании наблюдается, вероятно, наиболее тесная связь с генами, входящими в главный комплекс гистосовместимости (HLA).

В основе заболевания лежит непереносимость некоторых видов злаков (ржи, пшеницы, ячменя, овса). Белки злаков представлены четырьмя фракциями: альбуминами, глобулинами, проламинами и глютеинами. Пищевая ценность злаков определяется белками глютеиновой фракции. Проламиновая же фракция является ингибитором полостных гидролаз и в числе многих промежуточных продуктов гидролиза белков тормозит полостное пищеварение. В разных злаках проламины имеют свое название: в пшенице и ржи — глиадины, в ячмене — гордеины, в овсе — авенины, в кукурузе — зеины и т.д. Наиболее высокое содержание проламинов в пшенице, ржи (33—37%) и просе (55%), наименьшее — в гречихе (1,1%) и кукурузе (5,9%). Причем проламины только этих злаков не имеют в своем составе аминокислоту пролин. Считают, что повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки оказывает глиадин, который является одним из основных компонентов растительного белка глютена.

В этиологии ГЭП существенную роль играют генетическая предрасположенность. Предрасположенность к ГЭП передается по наследству: предполагается аутосомно-доминантный тип передачи с неполной пенетрантностью патологического гена. При данном заболевании, как и при других с аутоиммунным компонентом патогенеза, имеет место высокая частота обнаружения определенных гаплотипов системы HLA: B8, DR3, DR7, DQw2. Сравнение больных ГЭП и здоровых показало положительную ассоциацию HLA-антигенов 1 и 11 классов: A1 (62% больных—27% здоровых), B8 (68%—18%), DR3 (66%—14%), DQw2 (79%—23%). Относительный риск заболеть ГЭП у HLA-позитивных людей в 8—9 раз выше, чем у тех, кто не имеет этой особенности. По-видимому, B8 служит маркером пока неизвестного гена, который сцеплен с геном B8 в комплексе HLA и детерминирует восприимчивость к ГЭП. Еще более высокий риск развития заболевания имеется у носителей HLA-антигенов H класса. Аллель DQB1 0201 была найдена у 96,3% больных ГЭП.

При этом наиболее распространенным является предположение о наследственно обусловленном снижении активности ферментов щеточной каймы энтероцитов — дипептидаз, обеспечивающих расщепление глиадина (глютена).

В настоящее время предполагают несколько основных механизмов развития ГЭП (рис. 67). Повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки оказывает глиадин — один из основных компонентов растительного белка глютена. Глиадин связывается со специфическим рецептором энтероцитов, взаимодействует с межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ) и лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Образующиеся лимфокины и антитела повреждают энтероциты ворсинок. На повреждающее действие глиадина слизистая оболочка отвечает атрофией и инфильтрацией иммунокомпетентными клетками. Атрофия характеризуется исчезновением ворсинок и гиперплазией генеративного отдела, то есть крипт. Наличие глубоких крипт дает основание установить так называемую гиперрегенераторную атро-

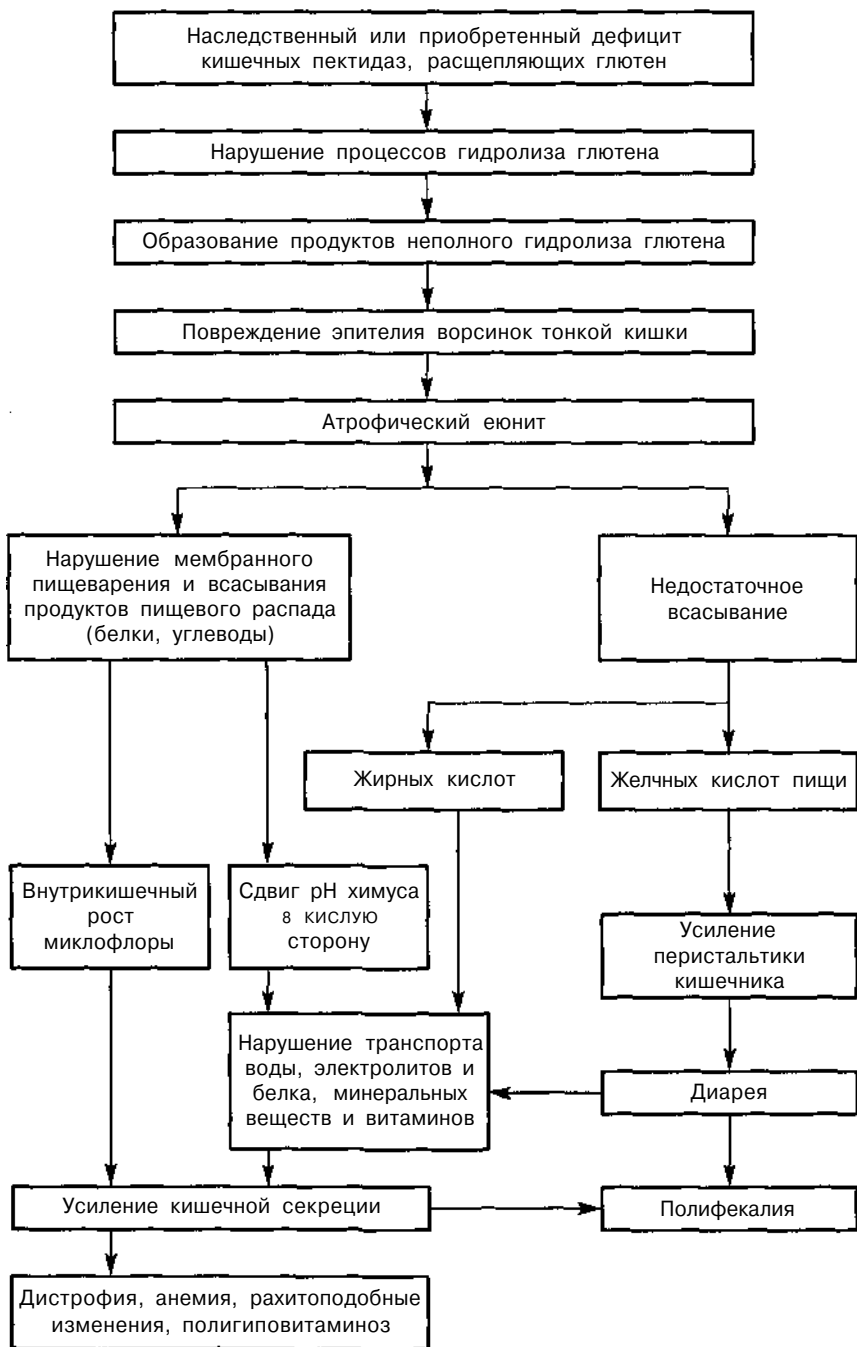


Рис. 67. Схема патогенеза глютеновой энтеропатии

фию. Характерны также выраженная инфильтрация поверхностного и ямочного эпителия МЭЛ и лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, свидетельствующая об иммунной реакции кишки на присутствие глиадина.

Продукты неполного гидролиза повреждают эпителий ворсинок тонкой кишки, оказывая токсическое воздействие на них при непосредственном контакте. Слизистая оболочка кишки уплощается и истончается. Гистологически определяется резкое укорочение и полное исчезновение кишечных ворсинок, уменьшение числа микроворсинок с повреждением мембраны и количества эндокринных клеток, углубление крипт. В результате специфического взаимодействия глютена с кишечинальной слизистой снижается активность различных ферментов щеточной каймы, прежде всего тонкокишечной липазы вплоть до ее полного исчезновения, вследствие чего не происходит всасывание полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой), снижается содержание и активность щелочной фосфатазы. Уменьшается количество серотонинпродуцирующих клеток в тонкой кишке с одновременным увеличением их числа в двенадцатиперстной кишке. В той же duodenum уменьшается популяция клеток, вырабатывающих секретин, и увеличивается популяция клеток продуцирующих холецистокинин и соматостатин; повышается уровень мотилина.

Выдвинута также гипотеза о существовании в щеточной кайме аномальных гликопротеинов (возможно, это фермент трансглутаминаза), с которыми глютен или продукты его распада вступают в прочную связь, осуществляя свое патологическое действие.

В последнее время появились данные в пользу того, что глиадины действуют на энтероциты не непосредственно или не только непосредственно, а через какие-то эндогенные механизмы, контролирующие функционирование клеток эпителия.

Имеющая большое число сторонников иммунологическая теория объясняет целиакию проявлением гиперчувствительности к глютену. Клеточный иммунитет слизистой оболочки кишечника на глютен как пищевой антиген — наиболее вероятная причина повреждения кишечника при целиакии. В собственной пластинке слизистой увеличивается число лимфоидных и плазматических клеток, вырабатывающих антиглиядиновые антитела трех классов иммуноглобулинов А, G и М. Однако попытки выделить специфическую фракцию глиадина, которая может вызывать образование антител, пока безуспешны. Не найдено и объяснение первичному аффекту, в результате которого происходит иммунизация больных. Возможно, множественные иммунологические нарушения при целиакии являются только реакцией на глютен и другие антигены, которые проникают через поврежденный барьер слизистой кишки и повышают напряжение иммунной системы. Нарушение иммунологического состояния при целиакии приводит к развитию различных патологических процессов иммунологической этиологии. Циркулирующие иммунные комплексы, образующиеся в результате деструкции слизистой оболочки тонкой кишки, участвуют в формировании кожных

изменений, органоспецифических аутоиммунных эндокринопатий, что усугубляется и проникновением антигенов токсичных веществ через поврежденную слизистую во внутреннюю среду организма.

Определенная роль в развитии заболевания отводится гормонам и нервной системе, в частности нейропептидам. Так, продукты гидролиза растительных белков, в том числе пшеницы, обладают опиятным действием на тонкую кишку, чем объясняется такая быстрая реакция со стороны последней при провокационной пробе с использованием пшеничной муки.

Несмотря на значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза целиакии, окончательно механизм ее развития не раскрыт. Вполне вероятно, что имеет место сочетание перечисленных и, возможно, каких-то других причин формирования, данной патологии.

В результате атрофии кишечных ворсинок резко уменьшается площадь поверхности всасывания, снижается активность ферментов мембранного пищеварения; в просвете кишечника накапливаются продукты неполного гидролиза нутриентов, усиливается внутрикишечный рост микробной флоры, что ведет к изменению pH содержимого тонкой кишки (обычно в кислую сторону), нарушению транспорта воды, электролитов, белка, усиленному выведению их из сосудистого русла. Недостаточное всасывание жирных и желчных кислот, активирующих цАМФ, обуславливает усиление кишечной секреции и перистальтики, в результате содержимое кишечника разжижается и формируется полифекалия.

Нарушение всасывания и потеря белка, жиров, электролитов, витаминов, минеральных и других веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности растущего организма, приводят к развитию дистрофии, анемии, рахита, полигиповитаминоза и т.п. Есть определенные периоды жизни, когда первые клинические симптомы проявляются чаще. Прежде всего, это период, когда в пищевой рацион ребенка вводятся глютеинсодержащие продукты (манная каша, хлеб, молочные смеси, в состав которых входят пшеница, овес, ячмень, рожь).

Морфологическим субстратом целиакии является уменьшение толщины гликокаликса, снижение количества абсорбтивных клеток, уплощение или исчезновение ворсинок, значительное увеличение числа пролиферирующих недифференцированных клеток крипт, удлинение крипт, ускорение по сравнению с нормой клеточного обновления и миграции. При целиакии достоверно повышается количество клеток в собственной пластинке (плазмócиты, содержащие IgA, IgM, IgG, а также IgE-содержащие клетки, тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, лейкоциты), причем наилучшими маркерами активности процесса являются плазмócиты с IgG и IgE-содержащие клетки. Таким образом, при целиакии слизистая оболочка тонкой кишки повреждена иммунными механизмами, индуцированными глютеином.

Кроме того, целиакия может возникать в результате аутоиммунных реакций к слизистой оболочке тонкой кишки. Высокая специфичность для целиакии аутоантител, особенно типа IgA, к ретикулину (ARA) широко используется для диагностики этого заболевания. Кроме этого,

определяют уровни IgA-антител к эндомиозию (ЭМА), IgG- и IgA-антиглиадиновых антител (АГА). Самым чувствительным является IgA-ЭМА (97%), в то время как IgA-АГА — наименее чувствительные антитела (52%).

Спустя несколько месяцев после лечения аглютеновой диетой у большинства больных можно наблюдать отчетливый рост ворсинок и уменьшение лимфоплазмозитарной инфильтрации слизистой оболочки.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Болезнь обычно развивается постепенно. Клинические проявления ГЭЭ весьма разнообразны. Начальные клинические проявления заболевания неспецифичны. Отмечаются изменение настроения ребенка, снижение эмоционального тонуса, вялость, повышенная утомляемость, снижение аппетита, недостаточная прибавка массы тела вплоть до ее остановки, увеличение объема фекалий при неизменной частоте дефекаций. В этот период заболевание обычно трудно диагностируется. При продолжающемся употреблении глютеносодержащих продуктов состояние больных ухудшается, симптомы постепенно нарастают, и через 2—4 месяца (а иногда и позже) формируется характерный для латентной фазы ГЭП симптомокомплекс, включающий, как правило, пять основных признаков: отставание в физическом развитии, метеоризм, увеличение размеров живота, спонтанные переломы костей (при вялом длительном течении заболевания в скрытой форме), дискинетические расстройства кишечника (запор, чередование запора с послаблением). В дальнейшем стул становится учащенным, фекалии — разжиженными. В этот период дети нередко попадают в инфекционные отделения по поводу кишечных инфекций, как правило, бактериально не подтверждающихся. Назначение антибактериальной терапии усугубляет кишечный дисбиоз.

Обычно требуется несколько месяцев для формирования кардинальных признаков ГЭП. Поэтому период манифестации клинических проявлений заболевания приходится на 2—3-й год жизни. Отмечается общее истощение, в тяжелых случаях достигающее степени кахексии, рвота, анорексия; сухость кожных покровов и слизистых; резкое снижение тургора тканей, морщинистость кожи, которая при значительном исхудании собирается в складки; характерный вид больного: страдальческое, «старческое» выражение лица, значительное увеличение размеров живота, что в сочетании с тонкими конечностями придает ребенку «вид паука»; боль в животе; «псевдоасцит»; метеоризм. Каловые массы становятся разжиженными, обильными (вес их может достигать 1 — 1,5 кг в сутки), светлыми, замазкообразными, со зловонным запахом и жирным блеском (за счет увеличенного количества жира, потери которого составляют до 60% вводимого с пищей). Часто отмечается выпадение прямой кишки; появляются симптомы, связанные с нарушением всех видов обмена веществ вследствие недостаточного поступления их в организм извне и потери собственных: полигиповитаминоз (неравномерная пигментация кожи, ангулярный стоматит, глоссит, хейлит, койлонихии, геморрагии, обесцвеченность и ломкость волос и т.д.), отечный синдром; остеопороз, в результате которого возможны спонтанные переломы костей,

осевая деформация костей (варусная или вальгусная); задержка прорезывания зубов, склонность к кариесу; дистрофические изменения внутренних органов, приводящие к нарушению функции последних, мышечная атония; скрытая тетания; отставание в физическом развитии. Отмечается резкое снижение эмоционального тонуса (повышенная раздражительность, упрямость, ранимость, легко возникающие реакции протеста с истероидными проявлениями); замедление психомоторного развития, запаздывание формирования статических функций, а в тяжелых случаях — потеря уже приобретенных навыков и умений (что связано с замедлением миелинизации структур центральной и периферической нервной систем вследствие метаболических нарушений); задержка речевого развития. Резко выражены вегетососудистые расстройства: повышенная потливость, изменение дермографизма, холодные с «мраморным» рисунком кожи конечности, нарушение аппетита и сна, энурез, плохая переносимость колебаний окружающей температуры, длительный субфебрилитет после перенесенных острых респираторных заболеваний и др., реже — вегетовисцеральные пароксизмы. Отмечается повышенная восприимчивость к интеркуррентным заболеваниям.

Период разгара заболевания сменяется фазой хронизации процесса, отличающейся вариабельностью степени выраженности клинических проявлений.

Существенные изменения отмечаются со стороны периферической крови: анемия, лейкоцитоз или лейкопения, ретикулоцитоз, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. Значительно отклонены от нормы биохимические показатели: диспротеинемия, низкий уровень холестерина, общих липидов, фосфолипидов и бета-липопротеидов — главной транспортной формы холестерина; повышение содержания свободных жирных кислот (что объясняется в том числе мобилизацией их из жировых депо). Эти изменения косвенно указывают на нарушение мембранных структур клетки. Имеется также транзиторная гиперферментемия с повышением уровня АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, что свидетельствует о гепатоцеллюлярной недостаточности; повышение содержания трипсина и липазы отражает наличие реактивного панкреатита или диспанкреатизма. Прогностически неблагоприятным показателем является снижение уровня ингибитора трипсина.

Расширенная копрограмма выявляет стеаторею II типа, проба с D-ксилозой — снижение показателей во все исследуемые периоды. Отмечается дисбиоз кишечника.

Обзорное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта выявляет дискинетические расстройства различных отделов тонкой и толстой кишок (чередование участков спазма с расширенными участками), увеличение диаметра толстой кишки (чаще в восходящем ее отделе), наличие уровней жидкости в петлях кишечника, истончение рельефа слизистой, больше выраженное в верхних отделах кишечника. Рентгенологические «провокационные» тесты с применением причинно-значимого агента (пшеничная мука, раствор глиадина) приводят к усилению выраженности дискинетических расстройств, увеличению коли-

чества «чаш Клойбера», что клинически сопровождается усилением перистальтики кишечника и метеоризмом.

При рентгенологическом исследовании костной ткани определяется остеопороз от умеренного до значительно выраженного (выявляется крупнопетлистость ткани с истонченностью балок, огрубление структуры метафизов, заостренность углов, часто — склерозирование зон роста), при этом костный возраст отстает от паспортного на 0,5—2,5 года. При исследовании черепа отмечаются признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома.

При ультразвуковом сканировании органов брюшной полости отмечают дискинетические расстройства различных отделов кишечника и феномен псевдоасцита.

Эндоскопическое исследование в острой фазе заболевания выявляет атрофические изменения в слизистой тонкой кишки, в том числе и двенадцатиперстной, атрофический еунит. Тощая кишка имеет характерный вид «трубы» из-за отсутствия складок и перистальтики, цвет слизистой — особенный бледно-сероватый вследствие отека. Характерно наличие тонкого слоя белого налета («симптом инея») и симптома «поперечной исчерченности» слизистой (диагностический критерий острой фазы); иногда наблюдается мелкая лимфофолликулярная гиперплазия. Часто отсутствует постбиопсийное выделение крови.

В латентной фазе или фазе клинико-лабораторной ремиссии визуально отмечаются явления субатрофического еунита (мелкие складки, вялая перистальтика, слабая выраженность сосудистого рисунка), «ячеистость» слизистой оболочки, наличие плотного белого налета, напоминающего манную крупу и усиливающегося в дистальном направлении.

Существуют следующие клинические формы или варианты течения ГЭП:

Типичная форма. Характеризуется развитием болезни в раннем детском возрасте, диареей с полифекалией и стеатореей, анемией, нарушением обмена, присущим синдрому нарушенного всасывания II или III степени тяжести. По нашим данным, она наблюдается у 38% больных.

Торпидная (рефрактерная) форма. Встречается у 13% больных и характеризуется тяжелым течением, отсутствием эффекта от обычного лечения, в связи с чем необходимо применение глюкокортикоидных гормонов.

Стертая форма. Выявлена у 35% больных. В клинической картине доминирующая роль принадлежит внекишечным манифестациям в виде железодефицитной анемии, геморрагического синдрома, остеомалации, полиартралгии или эндокринных нарушений. Диарея и другие клинические признаки нарушения всасывания могут отсутствовать.

Латентная форма. Заболевание длительно протекает субклинически и впервые проявляется во взрослом или даже в пожилом возрасте. В остальном клиническая картина аналогична таковой при типичной форме. Наблюдается у 14% больных.

Особо следует подчеркнуть, что у больных ГЭП лимфома и рак тонкой кишки развиваются в 83—250 раз чаще, чем в общей популяции.

Чаще встречается также рак пищевода, желудка и прямой кишки. В целом злокачественные опухоли являются причиной смерти примерно половины больных ГЭП.

Точный диагноз ГЭП можно установить только с помощью биопсии тонкой кишки. Характерные морфологические изменения наблюдаются не только в тощей кишке, но и в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки. Поэтому можно пользоваться как данными изучения биоптатов, полученных из тощей кишки во время интестиноскопии, так и данными оценки биоптатов залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, полученными с помощью обычного дуоденоскопа.

Несмотря на всю ценность гистологического исследования, этот инвазивный метод сложно применять при обследовании групп риска, особенно среди детей. Диагностика ГЭП затруднена также тем, что по мере углубления сведений о патогенезе болезни выясняется чрезвычайное разнообразие клинической картины. Как уже было показано, она варьирует от крайне тяжелого синдрома нарушенного всасывания до латентных, то есть практически бессимптомных форм. Ввиду разной чувствительности к глютену структура ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии может иметь минимальные изменения или даже оставаться практически нормальной, и единственным критерием в этих случаях служит лишь повышенное количество МЭЛ в поверхностном эпителии. Поскольку явные признаки нарушенного всасывания (хроническая диарея, стеаторея, истощение, безбелковые отеки) отсутствуют, предположение о связи патологических изменений с нарушением всасывания в тонкой кишке, тем более с ГЭП, не возникает. В результате больные долгие годы, а то и всю жизнь, лишены возможности получать этиотропную терапию.

В последние 5 лет достигнуты крупные успехи в иммунологической диагностике ГЭП. У больных нелеченной ГЭП значительно повышена концентрация антител к α -фракции глиадина в IgA и IgG. Антиглиадиновые антитела (АГА) являются довольно чувствительным маркером ГЭП, с помощью которого можно проводить скрининг в популяциях высокого риска. Существенно повысили эффективность диагностики скрининговые исследования крови доноров на содержание антиглиадиновых антител с последующей эндоскопической биопсией. Скрининговые исследования с применением более специфичных маркеров ГЭП — ретикулиновых и эндомизальных антител позволили активно выявлять атипичные формы глютеновой энтеропатии. С помощью подобных методик установлено, что среди ближайших родственников больных латентная форма целиакии встречается приблизительно у 10%. Эти исследования имеют важное практическое значение, так как убедительно показывают необходимость детального обследования не только больного, но и его родственников.

Под влиянием лечения аглютенновой диетой IgA-АГА у подавляющего большинства больных снижаются до нормальных показателей и остаются повышенными лишь в единичных случаях, что полностью совпадает с данными других авторов, отмечавших значительное снижение концентрации антител к α -глиадину при назначении аглютенновой диеты

и увеличении ее после провокации глютенном еще до клинического рецидива заболевания. Концентрация IgG-АГА у больных глютенной энтеропатией под влиянием лечения аглютеновой диетой снижается в значительно меньшей степени, чем IgA-АГА, и почти у половины больных остается повышенной.

Высокая частота повышения концентрации α -глиадина в иммуноглобулинах класса А и G и редкое увеличение ее у больных с другими заболеваниями тонкой кишки свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности метода. Так, по данным разных авторов, чувствительность метода определения IgA-АГА и IgG-АГА колеблется от 87 до 100%, а специфичность — от 62 до 94,5%.

Еще большие возможности для диагностики ГЭП открываются при исследовании антител к ретикулину (белок ретикулярных волокон, по составу близкий к коллагену) и эндомизию (соединительная ткань, расположенная между мышечными волокнами). Установлено, что высокий титр антиретикулиновых (IgA-АРА) и антиэндомизимальных (IgA-АЭА) антител в крови является специфическим признаком ГЭП. Об этом свидетельствуют длительные наблюдения за пациентами с положительным IgA-АРА или IgA-АЭА и нормальным строением слизистой оболочки тонкой кишки. При повторной биопсии в сроки от года до 7 лет у части из них были найдены признаки атрофии ворсинок тонкой кишки. Особенно высокое значение для выявления скрытых форм заболевания имеет обнаружение IgA-АЭА. Этот тест считается специфичным в 100% случаев по результатам обследования доноров и, по мнению некоторых исследователей, положительный IgA-АЭА мог бы заменять биопсию.

Следовательно, с помощью антиглиадиальных и антиэндомизимальных антител ГЭП может быть выявлена без применения инвазивных методик, основанных на биопсии кишки. Такой подход открывает большие перспективы для проведения эпидемиологических исследований, особенно среди ближайших родственников и лиц с предполагаемым заболеванием.

Таким образом, в каждом случае синдрома нарушенного всасывания врач должен в первую очередь провести дифференциальный диагноз с глютенной энтеропатией, так как эта болезнь является одной из основных причин расстройства пищеварительно-транспортной функции тонкой кишки.

При стертом или латентном течении единственными клиническими проявлениями заболевания могут быть железодефицитная анемия, системный остеопороз, аменорея, бесплодие и другие болезни и синдромы, развивающиеся в результате избирательного нарушения всасывания нутриентов. Всем больным, включенным в группу риска, следует назначать биопсию слизистой оболочки дистального отдела двенадцатиперстной кишки.

Ниже приведены основные диагностические критерии глютенной энтеропатии.

1. Начало клинических проявлений заболевания в раннем детском возрасте у большинства больных.

2. Преобладание заболеваемости среди девочек.

3. Поносы с полифекалией, стеатореей и развитием синдрома нарушенного всасывания II и III степеней тяжести.

4. Развитие анемии, как правило, гипохромной, железодефицитной, B_{12} -фолиеводефицитной.

5. Выявление атрофии слизистой оболочки гиперрегенераторного типа в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки и проксимальных отделах тощей кишки у всех больных, не прошедших курс лечения аглутеновой диетой.

6. Обратное развитие клинических проявлений заболевания с тенденцией к морфологическому восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки тонкой кишки при строгом соблюдении аглутеновой диеты в течение 6—12 месяцев.

В типичных случаях заболевания диагноз обычно не вызывает затруднений и устанавливается на основании перечисленных выше диагностических признаков. На период обследования больных с синдромом нарушенного всасывания II и III степеней тяжести целесообразно назначение аглутеновой диеты. Ее положительное действие часто проявляется уже в течение 1-го месяца. Однако у некоторых больных для достижения отчетливого терапевтического эффекта требуются более длительные сроки (от 3 до 6 месяцев).

Следует обратить внимание на то, что при глютеневой энтеропатии отсутствует непосредственная зависимость между употреблением хлеба и других продуктов из злаков и характером стула при этом, поэтому больные сами никогда не связывают развитие заболевания с непереносимостью хлеба. Повреждающее действие глютена может быть выявлено только при морфологическом изучении биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки, по тотальной или субтотальной атрофии ворсинок с гипертрофией крипт.

При динамическом наблюдении положительная динамика в состоянии слизистой оболочки тонкой кишки не определяется, если больные допускают периодические нарушения аглутеновой диеты. Вместе с тем у отдельных больных в младенческом, детском возрасте и иногда у взрослых введение глютена ассоциируется с поносами, болями в брюшной полости, рвотой, могут также развиваться дерматиты, риниты, бронхиты. В биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки у таких пациентов отмечается увеличение количества МЭЛ. В этих случаях речь может идти о скрытой, или латентной, ГЭП. Атрофия ворсинок верхних отделов тощей кишки с гипертрофией крипт может наблюдаться, кроме целиакии, при тропической спру, непереносимости белков молока и сои.

Дифференциальный диагноз ГЭП и тропической спру основывается на эпидемиологических данных, клиническом и морфологическом улучшении от применения фолиевой кислоты и антибиотиков.

При отсутствии положительной морфологической динамики у больных ГЭП при строгом соблюдении аглутеновой диеты целесообразно проверить результаты дополнительного исключения из диеты белков молока. При этом исключают молоко, кисло-молочные продукты, сыр, творог, сметану, сливочное масло (кроме топленого). Непереносимость белков пшеницы и молока может сочетаться.

Дифференциальную диагностику ГЭП необходимо также проводить со всеми остальными заболеваниями тонкой кишки, так как для любого из них в клинической картине на первый план обычно выступают хроническая диарея и синдром нарушенного всасывания. Ниже рассматриваются наиболее существенные дифференциально-диагностические признаки этих заболеваний.

Для больных с общей вариабельной гипогаммаглобулинемией характерны дефицит сывороточных иммуноглобулинов классов G, A и M. Структура слизистой оболочки тонкой кишки при этом заболевании нормальная, но инфильтрат в собственной пластинке представлен в основном лимфоцитами. Диагностические трудности представляют случаи гипогаммаглобулинемии, протекающей с атрофией тонкой кишки. Данная патология описана как гипогаммаглобулинемическая спру. У подобных больных в первое время аглютенная диета дает клиническое улучшение, в дальнейшем становится малоэффективной.

Первыми проявлениями болезни Уиппла в отличие от ГЭП являются лимфаденопатия, полиартралгия, полисерозит (плевроперикардит, асцит). Кишечная симптоматика с развитием тяжелого синдрома нарушенного всасывания присоединяется, как правило, позже. В более поздних стадиях болезни могут наблюдаться нервно-психические расстройства, амилоидоз. Патогномоничны изменения слизистой оболочки тонкой кишки, которые позволяют установить диагноз даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики. Характерным признаком является наличие PAS-положительных макрофагов, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки. Атрофия слизистой оболочки тонкой кишки при болезни Уиппла отсутствует.

Для выявления поражения брыжеечных и забрюшинных лимфатических узлов наиболее информативна компьютерная или магнитно-резонансная томография. Однако точная диагностика указанных заболеваний возможна только при гистологическом исследовании пораженных тканей. Иногда удается установить диагноз на биопсийном материале. Во всех случаях обнаружения увеличенных лимфатических узлов брюшной полости показана диагностическая лапаротомия или лапароскопия с биопсией наиболее измененных узлов.

ЛЕЧЕНИЕ. Основным методом лечения ГЭП является строгое пожизненное соблюдение аглютенной диеты с полным исключением продуктов из пшеницы, ржи, ячменя, овса (хлеб, макаронные изделия, манная крупа, кондитерские изделия, содержащие муку), физиологически полноценная, с повышенным содержанием белка и солей кальция. В диете соблюдается принцип механического и химического щажения желудочно-кишечного тракта, исключаются продукты и блюда, увеличивающие бродильные процессы. Ограничиваются вещества, стимулирующие секрецию желудка, поджелудочной железы; продукты, неблагоприятно влияющие на функциональное состояние печени. В настоящее время в продуктовых магазинах появляются специальные отделы для больных целиакией.

Кроме того, больным ГЭП при тяжелой белковой недостаточности с целью восстановления коллоидно-осмотического давления плазмы и

ликвидации гемодинамических нарушений назначают препараты, содержащие белок (кровь, плазма, альбумин, протеин). Значительному числу больных для достижения ремиссии приходится назначать преднизолон. Гормональная терапия оказывает хороший дополнительный эффект, когда применение аглютеновой диеты неэффективно или когда больной продолжает употреблять в пищу какое-то количество хлеба. Механизм положительного влияния гормонов на течение глютенной энтеропатии понятен, исходя из современной иммунологической гипотезы ее патогенеза. К назначению преднизолона приходится обращаться всякий раз, когда больной отказывается от строгого соблюдения аглютеновой диеты. Назначение в таких случаях преднизолона на срок до 6 недель оказывает значительный клинический эффект, приводит к улучшению морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки. Отмечается также отчетливое уменьшение МЭЛ на поверхности и в криптах, а также увеличивается соотношение высота ворсин/глубина крипт, увеличиваются высота энтероцитов и активность сахаразы, лактазы и щелочной фосфатазы в них.

Лечение диареи должно быть комплексным, воздействующим на все основные патогенетические механизмы ее возникновения и основную этиологическую причину заболевания. Основным методом является строгое соблюдение протертого (механически и химически щадящего) варианта аглютеновой диеты. Одновременно назначают уменьшающие кишечную гиперсекрецию вяжущие, антисептические, обволакивающие, адсорбирующие и нейтрализующие органические кислоты препараты.

ПРОГНОЗ при глютенной энтеропатии благоприятный при условии пожизненного соблюдения аглютеновой диеты. Неполное соблюдение диеты ведет к прогрессированию болезни и увеличивает риск возникновения осложнений, в частности язвенного еюнита и злокачественных опухолей кишечника. Больные должны находиться под диспансерным наблюдением гастроэнтеролога.

СИНДРОМ РЕЙЕ

Синдром Рейе — патологический синдром неизвестной этиологии, проявляющийся симптомами токсической энцефалопатии и сопровождающийся жировой дистрофией внутренних органов, преимущественно печени и мозга.

Впервые заболевание описано в 1963 году Reye и соавт., которые наблюдали случай острой жировой дегенерации внутренних органов, протекавший в сочетании с острой энцефалопатией.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Географическое распространение синдрома очень неравномерно: заболевание чаще всего встречается в США и в Таиланде. Гораздо реже оно наблюдается в Канаде и Великобритании. Среди стран континентальной Европы это заболевание встречается относительно чаще в Чехии, Словакии, тогда как во Франции довольно

редко. При этом в США отмечено более легкое течение заболевания, чем в Великобритании и Австралии. Ежегодно в США регистрируется 200—250 случаев синдрома Рейе. В нашей стране в последние годы наблюдается увеличение числа случаев этого заболевания.

Синдром Рейе описан у детей различного возраста: от нескольких месяцев и старше 14 лет. В 35% случаев заболевание возникает в течение 1-го года жизни, 15% — между 1 и 3 годами, 50% — между 3 и 14 годами. Наибольшая заболеваемость в США отмечается среди детей старшего возраста и подростков, а в Австралии и Великобритании две трети заболевших — дети в возрасте до 3 лет.

ЭТИОЛОГИЯ заболевания окончательно не установлена. В литературе обсуждается вирусная, токсическая и дисметаболическая этиология синдрома Рейе.

Синдром развивается после почти всех известных вирусных заболеваний, особенно во время эпидемий, чаще зимой или весной. Различают инфекционную фазу и фазу энцефалопатии. Наиболее часто ему предшествуют грипп, обусловленный вирусом А или В, аденовирусная инфекция, ветряная оспа, энтеровирусная (Коксаки и ЕСНО) инфекция.

Токсическое происхождение синдрома Рейе предполагается на основании своеобразных морфологических изменений, обнаруживаемых в гистологических препаратах. Указывается на возможную роль птеридина, изопропилового алкоголя, афлотоксина В (метаболитов грибка *Aspergillus flaus*), пестицидов, органофосфатов и медикаментозных препаратов (тетрациклинов, препаратов висмута, салицилатов и др.). Афлатоксины содержатся в некоторых продуктах питания. Их, например, традиционно использует население Юго-Восточной Азии, именно с этим связывают относительно высокую частоту случаев синдрома Рейе в Таиланде.

Многие авторы указывают на большую роль в развитии заболевания бесконтрольного приема медикаментов, особенно салицилатов, поскольку после отказа от салицилатов при респираторных инфекциях у детей распространенность синдрома Рейе снизилась. Но синдром Рейе может развиваться после назначения других антипиретиков, антигистаминных, противорвотных, противотуберкулезных препаратов, тетрациклинов и др.

К другим возможным экзогенным факторам относятся множественные укусы шершней и инсектициды.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования свидетельствуют о синергическом влиянии нескольких факторов на восприимчивую субпопуляцию. На этом основании было проведено много исследований с целью определить характер гипотетического врожденного или приобретенного дефекта метаболизма, который делает некоторых детей более уязвимыми к вирусным инфекциям или к влиянию потенциально гепатотоксических веществ (включая некоторые лекарства).

ПАТОГЕНЕЗ заболевания активно изучается. Считают, что синдром Рейе относится к митохондриальным цитопатиям. Согласно последним данным, в основе синдрома Рейе лежат изменения митохондрий, которые играют исключительную роль в энергообеспечении организма. Повреждения митохондрий значительно уменьшают запасы гликогена, на-

рушают метаболизм жирных кислот. Вследствие этого в гепатоцитах появляются жировые включения.

Кроме того, у больных с синдромом Рейе обнаружен дефицит орнитин-карбамилтрансферазы и карбамилфосфатсинтетазы, что позволяет предполагать индуцированный или врожденный дефицит в метаболизме аммиака. Карбамилфосфатсинтетаза катализирует превращение аммиака в карбамилфосфат, а орнитин-карбамилтрансфераза реагирует с орнитином и карбамилфосфатом с образованием цитруллина. Именно этим обстоятельством объясняется стеатоз печени и неврологические нарушения. Предлагается два возможных механизма: 1) блок в цикле мочевины на стадии орнитин-карбамилтрансферазы, вызванный уменьшением или отсутствием ферментативной активности, что наблюдается при «наследственном» типе синдрома Рейе; 2) селективные повреждения мембран и ферментов митохондрий, участвующих в метаболизме аммиака, что характерно для «приобретенного» типа этого синдрома. Некоторые экзогенные соединения и такие эндогенные метаболиты, как жирные кислоты, вмешиваются в интрамитохондриальный транспорт и ферментативную активность. Уменьшение продукции АТФ угнетает цикл мочевины, создавая гипераммониемию, тогда как неокисленные жирные кислоты инкорпорируются в липиде, внутри печеночных клеток.

При синдроме Рейе печень увеличена в размерах, гепатоциты больших размеров с бледной цитоплазмой. Гистологические исследования выявляют диффузную массивную жировую перегрузку всей паренхимы печени, особенно по периферии долек. Наряду с этим отмечаются значительное уменьшение содержания гликогена и полное отсутствие воспалительных инфильтратов. При электронной микроскопии основным морфологическим признаком является поражение митохондрий гепатоцитов, возникающее параллельно течению клинических симптомов синдрома.

Кроме того, у больных с синдромом Рейе повреждается мозг, поскольку он содержит большое количество митохондрий по сравнению с другими тканями. В мозгу определяется высокий уровень жирных кислот, гипогликемия, гипераммониемия. Увеличение содержания октановой кислоты вызывает нейротоксическое действие и увеличение внутричерепного давления.

Морфологические изменения в ЦНС напоминают поражение при острых энцефалопатиях (дегенерация нейронов при отсутствии воспалительных изменений). Жировая дистрофия легкой степени обнаруживается в других внутренних органах (миокарде, поджелудочной железе, иногда в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев).

Вместе с тем, приведенные выше гипотетические механизмы недавно были оспорены: уменьшение концентрации АТФ при синдроме Рейе наблюдается непостоянно; отсутствует строгая корреляция между концентрацией АТФ в печени и клинической тяжестью болезни; отсутствуют различия активности гликолитических ферментов печени у детей, страдающих синдромом Рейе, и здоровых.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Синдром Рейе с одинаковой частотой обнаруживают у мальчиков и у девочек, обычно в возрасте до 14 лет, однако описаны случаи заболевания у взрослых.

У большинства детей с синдромом Рейе отсутствуют какие-либо особенности в анамнезе. В частности, никогда не бывает указаний на предшествующее хроническое нарушение питания, что могло бы объяснить наличие стеатоза печени.

В клиническом течении синдрома Рейе выделяют 4 фазы: продромальную, начальную, фазу развернутого токсикоза и обратного развития.

Продромальная фаза обычно проявляется клиникой банальной острой респираторной вирусной инфекции, иногда болью в животе, может отмечаться лихорадка (температура обычно повышается до 39—40° С).

Клинические симптомы начальной фазы возникают через 3—7 дней. Одним из характерных признаков начальной фазы является наличие обильной рвоты (фонтаном), спутанности сознания, атаксии (расстройства координации движения): в дальнейшем может развиваться делирий, сопровождающийся резким возбуждением, двигательным беспокойством, галлюцинациями и судорожным сокращением конечностей. К 5—7-му дню болезни гепатомегалия достигает максимальной величины.

Фаза развернутого токсикоза характеризуется двумя ведущими клиническими синдромами токсикоза: неврологическими расстройствами поражения ствола мозга на фоне недостаточности периферического кровообращения и нарушениями функции печени. В этой фазе на начальном ее этапе признаки поражения печени отходят на второй план, на первый план выдвигается неврологическая симптоматика. Считают, что неврологическая симптоматика главным образом связана с отеком мозга, пусковым механизмом которого является гипераммониемия. Энцефалопатия очень быстро прогрессирует в делирий и кому. Кома обычно появляется через несколько часов после начальной фазы токсикоза. Заметной особенностью комы при синдроме Рейе является ее внезапное развитие, повышение мышечного тонуса в раннем периоде, у некоторых больных — появляются симптомы децеребрационной ригидности. При дальнейшем течении процесса быстро присоединяется симптоматика, обусловленная поражением ствола головного мозга: расстройства дыхания и кровообращения, мышечная гипотония и арефлексия. Клонические судороги сменяются генерализованными тоническими, которые очень тяжело поддаются терапии. Наблюдается ригидность затылочных мышц. Симптомы Кернига и Брудзинского отрицательные.

Печень умеренно увеличена, нормальной или повышенной плотности. Селезенка нормальной плотности. Обычно отсутствует желтуха.

Ранним и патогномичным признаком развернутого токсикоза считают геморрагический синдром, который первоначально проявляется рвотой цвета кофейной гущи, в дальнейшем — гематурией и кровоточивостью из мест инъекций. Иногда отмечаются петехиальные высыпания. Кровоточивость связана со снижением влияния факторов протромбинового комплекса и с гипофибриногенемией, обусловленными печеночной недостаточностью.

Huttrenbocher (1972) предложил классификацию стадийности развития фазы развернутого токсикоза:

— стадия I: ребенок в состоянии ступора или делирия и может быть пробужден на короткое время болевыми раздражениями;

— стадия II: ребенок не может быть пробужден сильными раздражениями, но они вызывают отведение или сгибание конечностей;

— стадия III: болевые раздражения вызывают симптомы децеребрации со стороны верхних конечностей; зрачковые рефлексы и спонтанные дыхательные движения сохранены;

— стадия IV: общая гипотония без реакции на болевые раздражения; отсутствие спонтанных дыхательных движений и реакции зрачков на свет.

При лабораторном исследовании наиболее постоянным и характерным признаком начального периода синдрома Рейе является гипераммониемия. Уровень гипераммониемии в 5—10 раз превышает норму (выше 300 мкг/л). Гипераммониемия быстро исчезает, и уже с 3—4-го дня заболевания уровень ее снижается или может достичь пределов нормы. Повышение концентрации аммиака и снижение уровня цитруллина в крови могут объясняться снижением активности ферментов цикла Кребса в результате острого повреждения митохондрий в печени, что сочетается со снижением активности митохондриальных ферментов.

У больных синдромом Рейе повышается активность сывороточных трансаминаз. Их активность увеличивается до 2,5—5 ед. и больше. При этом содержание билирубина и активность щелочных фосфатаз обычно не изменены. Мочевина крови также всегда остается в пределах нормы.

Иногда определяются общая гипераминоацидурия, а при исследовании аминокислот в сыворотке обнаруживают высокий уровень глутамина, аланина и лейцина, а также глутаминовой кислоты.

Очень часто, преимущественно у детей раннего возраста, обнаруживается гипогликемия, но этот показатель является менее постоянным. Гипогликемия выявляется приблизительно в 50% случаев, чаще при тяжелом течении заболевания и у детей в возрасте до 2 лет. Это, возможно, является следствием подавления цикла лимонной кислоты.

В связи с развитием печеночной недостаточности возникают гипоальбуминемия и гипопротромбинемия, снижается синтез протромбинового комплекса, фибриногена и антитромбина III. Обычно отмечается умеренное снижение содержания I, II, V, VII, IX и X факторов свертывающей системы крови. Уровень VIII фактора и число тромбоцитов остаются в норме. Продукты деградации фибрина отсутствуют, что свидетельствует против наличия внутрисосудистой коагуляции.

Часто может обнаруживаться метаболический ацидоз или дыхательный алкалоз.

Типичной для синдрома Рейе является ликворная гипертензия при нормальном составе спинномозговой жидкости, за исключением снижения уровня сахара.

Окончательный диагноз синдрома Рейе устанавливают только с помощью пункционной биопсии, при которой выявляют различную степень жирового перерождения гепатоцитов, истощение запасов гликогена и отсутствие некроза гепатоцитов и воспалительных инфильтратов. Этот массивный стеатоз возникает, начиная с первых часов заболевания. При электронной микроскопии выявляют набухание и изменение формы митохондрий и множество пероксисом. Активность сукцинатдегид-

рогеназы снижена или не определяется. В почках обнаруживают жировую дистрофию проксимальных канальцев. Миокард также в состоянии жировой дистрофии; отмечается выраженный отек мозга. При электронной микроскопии изменения митохондрий нервных клеток напоминают таковые в печени.

Дифференциальный диагноз синдрома Рейе проводится, в первую очередь, с менингитами, энцефалитами и заболеваниями, сопровождающимися поражением печени.

При менингите в клинической картине на первый план выступают симптомы менингеального синдрома: головная боль, рвота, гиперестезия, положительные симптомы ригидности мышц затылка, Кернига, Брудзинского. Если менингит осложняется отеком мозга, то наблюдается нарушение сознания и судороги. В отличие от синдрома Рейе, при менингите всегда выявляются изменения в ликворе.

Кроме того, состояние, подобное синдрому Рейе с его клиническими, биохимическими и гистологическими особенностями, может развиваться при различных нарушениях обмена веществ. У детей младшего возраста при этом очень важно исключить изменения в цикле мочевины, процессе митохондриального бета-окисления жирных кислот и особенно недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней и большой длиной цепи. Для исключения этих нарушений обмена веществ необходимо проведение специальных исследований. В отличие от синдрома Рейе, при обменных нарушениях митохондрий при электронной микроскопии биоптата печени не изменены. Таким образом, целесообразно провести это исследование.

ЛЕЧЕНИЕ. При подозрении на синдром Рейе дети должны госпитализироваться в отделения реанимации или интенсивной терапии. Лечение мероприятия необходимо направить на борьбу с отеком мозга, коррекцию метаболических нарушений и улучшение функции печени.

Отек мозга требует применения дегидратационной терапии. Салуретики вводят через каждые 6–12 ч. При отсутствии эффекта от применения салуретиков (фуросемид 1–3 мг/кг) используют осмодиуретик маннитол — 10%-й раствор (0,5–1 г сухого вещества на кг) в сочетании с реополиглюкином в соотношении 1:3. Многие авторы рекомендуют применение маннитола в дозе 1–2 г/кг в течение 1 ч каждые 4–6 ч или 1,5–2 г/кг в течение 15 мин каждые 6 ч. Постоянный контроль внутричерепного давления может быть обеспечен внутрижелудочковым или субарахноидальным катетером. Гипервентиляция в сочетании с внутривенным введением маннитола позволяет добиться падения высокого внутричерепного давления, однако последнее может вновь спонтанно внезапно возникнуть и привести к летальному исходу.

Для ликвидации отека мозга можно использовать глицерин (глицерол). Производят внутривенное медленное (1,5 мл в 1 мин) введение 20%-го раствора глицерина, содержащего 0,45% натрия хлорида. Раствор глицерина снижает внутричерепное давление у детей через 10–20 мин. Однократная доза глицерина — 1 г/кг массы тела. Эти препараты можно назначать по 0,5–0,7 г/кг орально с фруктовым соком или через зонд.

Неврологические расстройства, сопровождающиеся нарушениями сердечной деятельности и дыхания, требуют перевода больного на управляемое дыхание; для ликвидации нарушений центральной гемодинамики назначают симпатомиметические средства, норадреналин или мезатон. Можно использовать предшественник адреналина — допамин в дозе 10 мкг/кг/мин, который вводят с глюкокортикоидом (5—10 мг/кг). Проводят оксигенотерапию.

С целью ликвидации гипогликемии, клеточного гипознергоза, детоксикации внутривенно струйно вводят 20%-й раствор глюкозы из расчета 4—5 мл/кг (или 0,6 г/кг/ч). Раствор глюкозы вводят без инсулина, но с растворами калия и кальция.

Некоторые авторы считают патогенетической противосудорожной терапией при синдроме Рейе назначение 1%-го раствора тиопентал-натрия. Так как дозу тиопентал-натрия заранее рассчитать нельзя, его вводят медленно до получения клинического эффекта. Тиопентал-натрия в виде 5%-го раствора можно ввести внутримышечно из расчета 0,5 мл/кг.

С целью улучшения функции печени назначают фенobarбитал, который вызывает «индукцию» ферментов, в частности, повышает активность микросомальных ферментов печени, участвующих в биотрансформации лекарственных препаратов, в инактивации билирубина. Фенобарбитал назначают по 1—2 мг/кг (его выпускают в порошках и таблетках по 0,005, 0,05 и 0,1 г). Период полувыведения фенобарбитала настолько велик, что позволяет назначать его суточную дозу в один прием после достижения стабильной концентрации в крови. Фенобарбитал не может использоваться как противосудорожное средство, так как нет инъекционных форм препарата.

Для улучшения функции печени и увеличения содержания гликогена используют внутривенное введение 20%-го раствора глюкозы по 20—30 мл/кг массы тела с инсулином (1 ЕД на 5 г глюкозы).

На начальном этапе печеночной недостаточности назначают преднизолон из расчета 2—3 мг/кг, при тяжелом поражении печени и печеночной коме — до 10 мг/кг. Кроме того, назначают дексаметазон; его выпускают в ампулах по 1 мл, содержащих 0,004 г (4 мг). Внутривенно или внутримышечно вводят 0,5—1 мл. Дексаметазон в 7 раз активнее преднизолона и в 35 раз активнее кортизона (0,5 мг дексаметазона соответствует 3,5 мг преднизолона и 15 мг гидрокортизона). Препарат мало влияет на обмен электролитов и не вызывает задержки натрия и воды в организме. Дексаметазон как глюкокортикоид защищает клеточные мембраны от повреждающего действия.

Таким же эффектом обладает токоферола ацетат — активный антиоксидант, стимулятор синтеза гема и, следовательно, гемосодержащих ферментов (гемоглобина, миоглобина, цитохрома, каталазы, пероксидазы), способствующий улучшению тканевого дыхания. Назначают токоферола ацетат в физиологических дозах: 5—10 мг в сутки детям грудного возраста и 10—15 мг — старшим детям. Можно назначить токоферола ацетат на короткий промежуток времени — 5—7 дней в дозе от 15—30 до 100 мг внутримышечно.

При дефиците токоферола ацетата накапливаются супероксидные анионы и другие свободные радикалы кислорода, нарушающие эластич-

ность мембран эритроцитов, структуру эпителия дыхательных путей, сетчатки и многих других органов.

Глутаминовая кислота обезвреживает аммиак, образуя безвредный для организма глутамин, усиливающий выведение аммиака почками в виде аммонийных солей. Для внутривенного введения используется глутаминовая кислота, которая выпускается в ампулах в виде 1%-го раствора. Ее вводят внутривенно капельно каждый день или через день: детям до 3 лет — 2 мл, от 3 до 5 лет — 3 мл, от 5 до 10 лет — 5 мл, старше 10 лет — 10 мл. Доза глутаминовой кислоты может быть увеличена до 1—3 г (100—300 мл 1%-го раствора).

Назначают 5%-й раствор аргинина хлорида по 0,5—1,5 мл/кг (в 1 мл содержится 1 ммоль аргинина). Препарат противопоказан при почечной недостаточности, так как может привести к повышению уровня мочевины в крови. Препарат вводят внутривенно капельно, очень медленно.

С целью уменьшения процесса жировой дегенерации печени назначают следующие препараты:

1. Холина хлорид, который является источником метальных групп, необходимых для синтеза креатина, метионина, адреналина, стероидных гормонов. Холина хлорид является составной частью фосфолипидов (лецитина), участвующих в транспорте жирных кислот из печени. Вследствие этого он предупреждает жировую дегенерацию печени. Препарат выпускают в виде 20%-го раствора в ампулах по 10 мл. Для внутривенного введения готовят 1%-й раствор, разводя содержимое ампулы в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы. Холина хлорид вводят капельно: 1—3 г препарата (100—200—300 мл) на одно введение.

2. Цианокобаламин. Этот витамин поступает в организм с мясной и молочной пищей, синтезируется микрофлорой кишок. В печени цианокобаламин превращается в кофактор — кобаламид, входящий в состав многочисленных восстанавливающих ферментов. Препарат цианокобаламин оказывает многогранное действие: активизирует процессы кроветворения и процессы регенерации тканей. Целесообразность назначения его при печеночной недостаточности объясняется тем, что кобаламид участвует в образовании метионина (донатора метильных групп), используемого для синтеза холина — липотропного фактора.

Цианокобаламид выпускают в ампулах в виде 0,003, 0,01, 0,02 и 0,05%-х растворов по 1 мл. Назначают в дозе 30 мкг, вводят внутримышечно, курс лечения — 25—40 дней.

3. Пангамовая кислота является также донатором метильных групп, используемых при синтезе холина, метионина, креатинина, адреналина, стероидных гормонов. Увеличивая образование метионина и холина, пангамовая кислота способствует их активности, предупреждает отложение жирных кислот и жира в гепатонитах. Применяют при гепатитах, сердечной недостаточности (усиливает действие сердечных гликозидов). Пангамовая кислота уменьшает побочные явления кортикостероидов, сульфаниламидных препаратов, аллергические реакции на пенициллин и бициллин. Ее выпускают в таблетках по 0,05 г. Детям назначают: до 3 лет — 0,05 г, 3—7 лет — 0,1 г, 7—14 лет — 0,15 г. Курс лечения — 20—40 дней.

4. Липоевая кислота и липамид. Липоевая кислота является ко-фактором многих энзимов, участвующих в жировом и углеводном обмене и в транспорте уксусной и жирных кислот. Благодаря таким фармакологическим эффектам она уменьшает отложение жирных кислот в гепатоцитах и ожирение печени, активизирует метаболическую функцию печени и желчеотделение. В плазме крови снижается уровень общих липидов, холестерина. Липоевая кислота оказывает антитоксическое действие и защищает печень от гепатотоксических веществ. Ее выпускают в порошках по 0,012 г (для детей) и в ампулах по 2 мл 0,5%-го раствора. В порошках применяют внутрь после еды 2—3 раза в день. Липульный раствор вводят внутримышечно 1 раз в день. Однократная доза для детей до 7 лет — 0,012 г, после 7 лет — 0,012—0,025 г. Липамид выпускается в таблетках по 0,025 г. Таблетки принимают внутрь после еды, дозы те же, что и для липоевой кислоты.

Для улучшения метаболических процессов в печени назначают тиамин, рибофлавин, фолиевую кислоту.

5. Эссенциале — препарат, содержащий «эссенциальные» (необходимые) фосфолипиды вместе с витаминами. В его составе имеется 2,5 или 5 мг пиридоксина гидрохлорида, 10 мг или 15 мг цианокобаламина, 25 или 100 мг никотинамида и 1,5 или 3 мг пантотената натрия.

В капсуле эссенциале содержится 175 мг «эссенциальных» фосфолипидов, 3 мг тиамина, 3 мг рибофлавина, 3 мг пиридоксина гидрохлорида, 3 мкг цианокобаламина, 1—5 мг никотинамида и 3,3 мг о-токоферола ацетата. Применяют при хронических гепатитах, дистрофиях и циррозе печени, токсических поражениях печени и, в частности, при поражениях, связанных с диабетом, алкоголизмом и др. Препарат улучшает функцию печени, течение ферментативных реакций, биохимические показатели (повышает активность аминотрансфераз), уменьшает желтуху, благоприятно влияет на общее состояние больного. Внутрь назначают по 1 капсуле 1—2 или 3 раза в день в зависимости от возраста. Детям старшего возраста назначают по 2 капсулы 1—2 или 3 раза в день. Содержимое одной ампулы (5 мл) разводят в 100 мл 5%-го раствора глюкозы, вводят внутривенно капельно.

При гипоальбуминемии внутривенно вводят 10%-й раствор альбумина.

Для предупреждения и лечения геморрагического синдрома назначают викасол (в течение 3 дней), свежзамороженную плазму и другие гемостатические препараты.

Дезинтоксикация при глубокой коме (III—IV степени) осуществляется заменным переливанием крови. Обменные гемотрансфузии должны проводиться свежей (не более 24 ч с момента взятия) цитратной кровью. Обменное переливание производится из расчета 11/2 на 2 массы крови и повторяется каждые 8—12 ч, в зависимости от неврологического состояния больного. Результаты контрольных исследований подтверждают значительное снижение летальности под влиянием обменных гемотрансфузий.

С целью дезинтоксикации используются также гемосорбция и перитонеальный диализ.

ПРОГНОЗ. При спонтанном течении синдрома Рейе летальность достигает 75—80% в течение нескольких дней от начала заболевания. Прогноз чаще неблагоприятный у детей первых 2 лет жизни при наличии выраженной гипогликемии и начальной гипераммониемии (после 3—4-го дня последняя не имеет прогностического значения). Прогноз крайне неблагоприятный, если развилась кома III стадии. После выздоровления возможны неврологические последствия и рецидив заболевания. Но следует отметить, что современное лечение существенно изменило эту высокую летальность и несколько изменило представление о синдроме Рейе как фатальном заболевании.

МУКОВИСЦИДОЗ

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы — универсальная генетически детерминированная экзокринопатия — наиболее частое наследственное заболевание детского возраста. Это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи, протекающее с преимущественным поражением органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, в основе которого лежит патология экзокринных желез, нарушение электролитного обмена и изменения соединительной ткани. В настоящее время доказано, что муковисцидоз — это моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз.

Впервые МВ как самостоятельное заболевание довольно подробно описан в конце 30-х годов, хотя отдельные разрозненные сообщения и описания его клинических симптомов обнаруживаются в медицинской литературе, начиная с 1650 г. В 1936 г. G. Fanconi впервые приводит клиническое наблюдение ребенка с характерными симптомами МВ.

D. Anderson в 1938 г. не только подробно и всесторонне описала картину заболевания, но и дала ему название «кистозный фиброз поджелудочной железы». В 1945 г. S. Farber охарактеризовал МВ как заболевание экзокринных желез и дал ему название «муковисцидоз», которое до сих пор используется в некоторых странах Европы и в нашей стране.

В 1946 г. D. Anderson и Hodges установили аутосомно-рецессивный тип наследования МВ. В 1950 г. G. Gibbs впервые указал на гетерогенность заболевания, описав МВ с сохранной функцией поджелудочной железы. В 1953 г. A. di Sant'Agnese с коллегами выявил у грудных детей с МВ резкое падение уровня электролитов крови во время жаркого летнего периода за счет потери солей с потом. Используя это открытие, в конце 50-х годов T. Gibson и A. Cooke разработали метод пилокарпинового ионофореза для стимуляции потоотделения и определения хлоридов пота, который до настоящего времени остается диагностическим стандартом. Тогда же появились первые описания МВ у подростков и взрослых. Бла-

годаря совместным усилиям специалистов различных областей медицинской науки в последующие годы удалось не только добиться огромного прогресса в лечении и улучшении прогноза заболевания, но и подойти к радикальному решению проблемы МВ-генной терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Муковисцидоз наиболее распространен у лиц европеоидной расы, однако и у них его частота существенно варьируется в различных географических регионах и этнических группах. Распространенность МВ в странах Северной Европы и Северной Америки составляет 1 на 2000—2500 новорожденных. МВ крайне редок среди коренного населения Азии и Африки (менее 1 на 100 000). По данным эпидемиологических исследований в России, частота муковисцидоза составляет 1 на 3860 новорожденных, но в 1995 г. в Медико-генетическом научном центре (Москва) были получены данные, свидетельствующие о значительно более низкой частоте муковисцидоза в России, — 1 на 12 000 новорожденных.

В странах Западной Европы на 10 000 госпитализированных детей встречается до 100 больных муковисцидозом. Муковисцидоз в США встречается чаще, чем лейкопения, нефроз, церебральное слабоумие; в Швеции — в 6—7 раз чаще фенилкетонурии, в 20 раз чаще галактоземии и в 2 раза чаще врожденного гипотиреоза.

Ежегодно в Москве рождается около 30 больных муковисцидозом, в России — 650, в США — 2000, во Франции, Англии, Германии — от 500 до 800, а в мире — более 45 000 больных детей. В 2000 г. число больных в России превысило 15 000, в странах СНГ — 45 000, в США — 100 000, при этом из них более 54 000 составили взрослые. Частота гетерозиготных носителей гена муковисцидоза равняется 5%, в России насчитывается их более 6 млн, в СНГ — 10 млн, в США — 12,5 млн, в мире — 275 млн.

Это заболевание является важной медико-социальной проблемой, что связано, с одной стороны, с большими моральными, физическими и материальными затратами семьи, органов здравоохранения и общества в целом на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную адаптацию больных и, с другой — с впечатляющими успехами в изучении этой проблемы, что дает толчок к развитию как фундаментальных, так и прикладных наук медицинского направления.

Следует отметить, что в нашей стране, как и в России, большая часть этих заболеваний не диагностируется или диагностируется поздно, нередко в запущенной стадии болезни. Подтверждается это положение статистикой: в России число больных с диагностированным муковисцидозом не превышает 1:100 000 населения, тогда как в индустриально развитых странах оно составляет 7:100 000, в США — 8:100 000, при этом количество больных старше 18 лет в России не превышает 7%, в развитых странах — 20%, в США — 32%.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Муковисцидоз протекает с тяжелым нарушением функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Возникновение большинства клинических проявлений заболевания связано с секретцией слизи повышенной вязкости и измененными физико-химическими свойствами: отмечается увеличение концентрации элект-

ролитов в поте и белков в различных секретах при уменьшении водной фазы. Этот механизм лежит в основе двух секреторных аномалий, характерных для муковисцидоза, — высокой концентрации электролитов (натрия, хлора и т.д.) в потовой жидкости и выделении очень вязкого муцина всеми слизистыми железами организма. Затруднение оттока вязкого секрета ведет к его застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани, прогрессирующим фиброзом.

Муковисцидоз вызывается мутациями в гене, ответственном за молекулярную структуру белка, который условно назван трансмембранным регуляторным белком муковисцидоза — ТРБМ (cystic fibrosis transmembrane regulator — CFTR). Этот белок состоит из 1480 аминокислотных остатков. Оказалось, что указанный продукт гена муковисцидоза является белком хлорных каналов, регулирующих обмен ионов хлора через апикальные мембраны всех эпителиальных клеток организма. Он локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта, и регулирует электролитный (преимущественно хлоридный) транспорт между этими клетками и межклеточной жидкостью.

В 1989 г. L. Tsui и J. Riordan изолировали ген муковисцидоза, а затем расшифровали его структуру: он содержит 27 экзонов, охватывает 250 тыс. пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы. Кодированная матричная РНК состоит из 6500 нуклеотидов. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, регулирующего хлоридный транспорт. Кроме того, недавно было показано, что при муковисцидозе снижена не только проводимость, но и секреция ионов хлора в клетках.

Структура и функция белка-регулятора хорошо изучены в лабораторных условиях на трансформированных бактериальных клетках. Он состоит из регуляторного R-домена с большим числом сериновых остатков, являющихся мишенью для протеинкиназы А. Последняя осуществляет фосфорилирование этого белка. Кроме того, белок имеет 2 АТФ-связывающих участка (NBF1 и NBF2), а также 2 гидрофобных трансмембранных домена, каждый из которых представляет собой 6 витков спирали, пронизывающих клеточную мембрану. Специальные исследования доказали, что данный белок является собственно хлорным каналом, а не его регулятором, как предполагалось ранее. Для активации этого канала необходимы цАМФ (стимулирует протеинкиназу А) и АТФ (связывается с NBF1 и NBF2).

В настоящее время насчитывается более 700 мутаций в гене MB, разделенных на 5 групп, однако лишь 6 из них (deltaF508, G542X, G551D, R553X, W1282X и N1303K) встречаются в странах Западной Европы с частотой более 1%. Одной из самых распространенных мутаций является deltaF508. При этой мутации пропущено 3 нуклеотида, кодирующих молекулу фенилаланина, приводящую к отсутствию фенилаланина в 508-м положении белка ТРБМ. В Европе частота этой мутации обнаруживает определенный градиент распространения с севера на юг и с запада на

восток, достигая 85% в Дании, она уменьшается до 50% в Италии и до 20—30% — в Турции. В России частота deltaF508 мутации составляет 56%, в Москве — 41%. Сравнительная частота мутаций гена ТРБМ у больных МВ в Украине и других странах мира представлена в таблице 82. Из этих данных следует, уже сегодня можно сказать, что большинство мажорных мутаций, характерных для стран Запада, в нашей стране встречаются исключительно редко; в то же время некоторые мутации (1677 de ITA и др.) наблюдаются с частотой 0,5% и более.

Биохимический анализ клеток пациентов, больных муковисцидозом, позволил выяснить фенотипические особенности экспрессии мутантных аллелей гена ТРБМ, установить определенный градиент патологических нарушений на мембранном, клеточном и организменном уровнях в зависимости от типа мутации, ее локализации и структуры аномального белкового продукта. Так, было установлено, что некоторые CFTR-мутации, в том числе и deltaF508, не препятствуя трансляции, нарушают процессинг белка так, что последний не достигает апикальной мембраны и не создает хлорный поток. Этим объясняется тяжелая клиника муковисцидоза при подобных нарушениях.

Другие мутации (R117H, R334W и R347P), выявленные при более мягких формах заболевания, не затрагивают процессинга белка, хлорный канал формируется, но функционирует менее эффективно, чем в норме. Сопоставление процессинга, локализации и функционирования белка в трех линиях L-клеток, трансдуцированных нормальным CFTR-геном и двумя его аллельными вариантами, показало, что дефект, возникающий при одной из мажорных мутаций — G551D, связан с частичной инактивацией функции хлорного канала, в то время как deltaF508, как оказалось, обладает комбинированным эффектом — нарушает лока-

Таблица 82

Сравнительная частота мутаций гена ТРБМ у больных МВ в Украине и других странах мира

	Число мутантных хромосом	Частота мутаций, %	
		Украина	другие страны
deltaF508	121	55	66
R553X	2	0,9	0,7
G551D	1	0,5	1,6
R334W	1	0,5	0,1
1677 de ITA	1	0,5	—
G542X	—	—	2,4
W1282X	—	-	1,2
N1303K	—	-	1,3

лизацию и стабильность белка и снижает эффективность его функционирования в качестве хлорного канала.

Интересно, что мутация R117H в гомозиготном состоянии, чаще в компаунде с другими аллелями, в том числе с deltaF508, обнаруживается у пациентов с врожденным отсутствием семявыводящих канальцев (vas deferens). При этом клиника муковисцидоза у таких пациентов, как правило, отсутствует или очень стерта. Это еще один из примеров фенотипического разнообразия, обусловленного аллельными сериями.

Проблема ранней и точной диагностики муковисцидоза в Украине и других странах СНГ усугубляется тем, что характер мутаций гена отличается от такового на Западе. Недостаточно изучен и удельный вес мажорных (>1%) мутаций, в связи с чем генетические методы в настоящее время недостаточно информативны как для диагностики, так и для дифференциальной диагностики. Это, однако, не исключает их важной роли в будущем, а также совершенно необходимого применения с целью пренатальной диагностики.

В патогенезе муковисцидоза принято различать два основных аспекта: собственно клинические проявления болезни и механизмы возникновения дисфункции экзокринного аппарата, обуславливающие изменения в содержании органических и неорганических компонентов секретов. Возникновение всех клинических проявлений муковисцидоза связано с выделением секрета повышенной вязкости рядом желез внешней секреции, затруднением его эвакуации, закупоркой выводных протоков с последующими вторичными изменениями, наиболее выраженными в бронхолегочной системе и желудочно-кишечном тракте.

Схематично патогенез муковисцидоза представлен на рисунке 68. Из представленной схемы следует, что в результате мутации гена у больных муковисцидозом происходит нарушение структуры ТРБМ, выполняющего роль хлоридного канала и играющего важную роль в водно-электролитном обмене клеток эпителия. В связи с этим патологический белок не способен активно выполнять роль хлоридного канала в апикальной части мембраны клетки.

При нарушении прохождения ионов хлора через апикальную часть клеток эпителия внутри них накапливаются ионы Cl⁻. В результате изменяется электрический потенциал в просвете выводных протоков, что способствует повышенному уходу из просвета внутрь железистых клеток ионов натрия, выполняющих роль своеобразного насоса. Это ведет к повышенному «всасыванию» перичеллюлярного водного компонента, нарушению их электролитного состава и дегидратации секрета экзокринных желез. Следствием является сгущение секретов вышеуказанных желез внешней секреции, затруднение их эвакуации и вторичные изменения в этих органах, наиболее серьезные со стороны бронхолегочной системы.

Это способствует тому, что у больных муковисцидозом в эпителиальных клетках, выстилающих дыхательные пути, указанное снижение содержания водного компонента ведет к высушиванию слизи, коллапсу ворсинок мерцательного эпителия, обструктивным нарушениям, облегчающим заселение дыхательных путей патогенной микрофлорой.

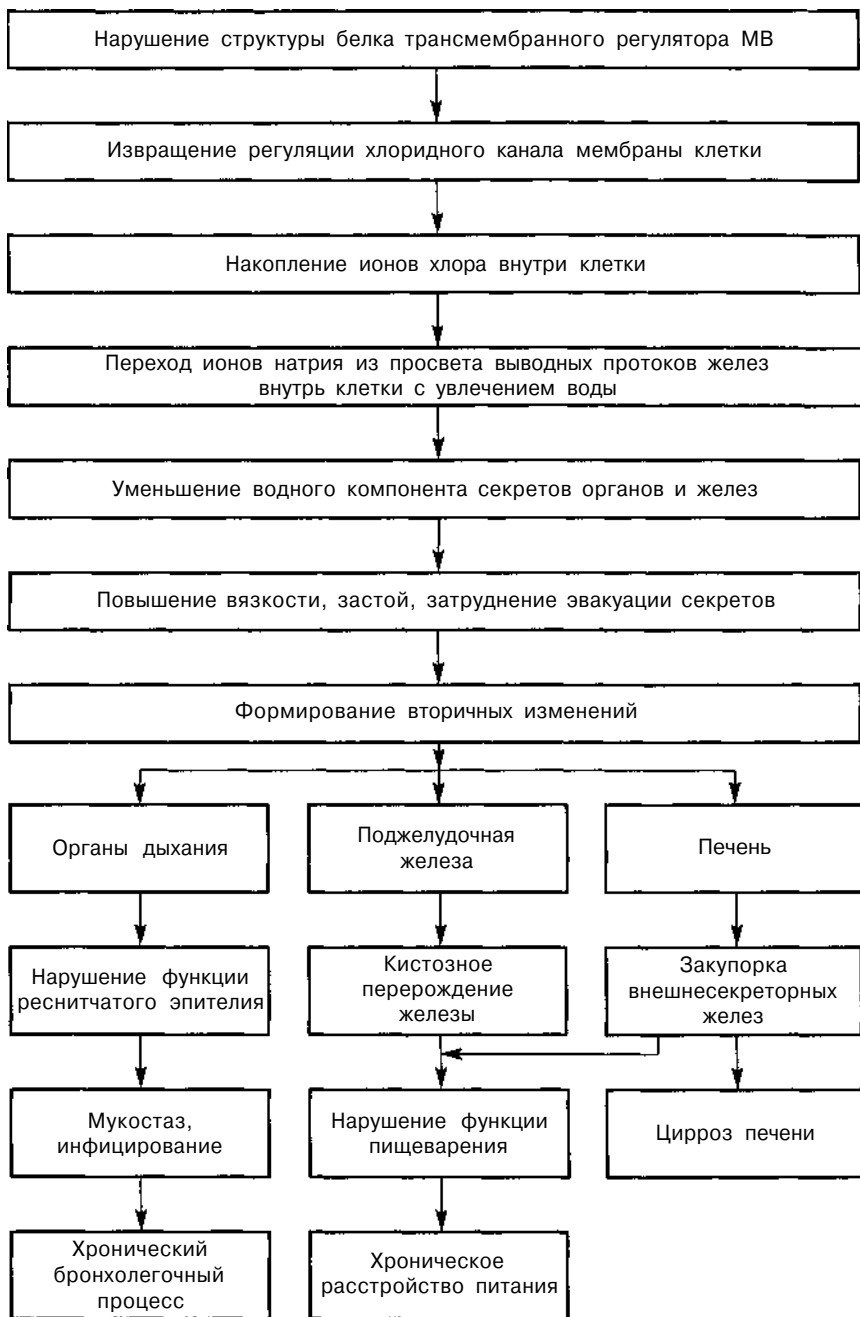


Рис. 68. Схема патогенеза муковисцидоза
(А. А. Баранов и соавторы, 1997)

Поэтому обычно уже в первые недели у большей части больных наблюдаются кашель, приступы удушья, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью. Эти симптомы связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях. Обычно воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи, неизбежно ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия, что открывает путь бактериальной флоре. Развивается порочный круг: обструкция — воспаление — чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхолитов, бронхитов, пневмоний.

Проведенные исследования показали, что у больных муковисцидозом нарушена гуморальная система местного иммунитета (снижен уровень slgA), снижен противовирусный иммунитет, интерферонообразование, количество макрофагов и их функция («спящие макрофаги»), фагоцитарная функция лейкоцитов и особенно их микробицидное действие.

Известно, что основным фагоцитом в легких является альвеолярный макрофаг. Макрофаги — главный источник интерлейкина-8 (ИЛ-8), выполняющего роль доминирующего хемоаттрактанта для нейтрофилов. Показано повышенное содержание ИЛ-8 в мокроте и ЖБАЛ (жидкость бронхоальвеолярного лаважа), а также достоверная корреляция его уровня с тяжестью бронхолегочных поражений при муковисцидозе. Другими хемоаттрактантами, обнаруженными в большом количестве, являются комплементарный компонент C5a и лейкотриен B_4 .

Другие цитокины — ИЛ-1, ИЛ-6, $\text{TNF-}\alpha$, играющие важную роль при воспалении у больных муковисцидозом, также продуцируются в повышенном количестве в условиях хронического воспаления бронхолегочного аппарата. Наряду с этим выявлен дефицит ИЛ-10. Большое количество нейтрофилов, привлеченных в дыхательные пути, увеличивает количество гнойной мокроты, тогда как разрушаемая нейтрофильная ДНК способствует, в определенной мере, увеличению вязкости мокроты. Известна важная повреждающая роль экзогенной (бактериальная флора, особенно синегнойная палочка) и эндогенной эластазы. Нейтрофилы являются одним из источников последней. Нейтрофилы высвобождают лейкотриены B_4 , ряд цитокинов, включая ИЛ-8, наряду с этим они могут способствовать разрушению легочной ткани либерацией ряда ферментов и протеаз.

Ведущее место среди протеаз, как сказано выше, занимает эластаза. Защитными факторами против нее являются альфа-1-антитрипсин и секреторный ингибитор лейкопротеаз. Огромное же количество нейтрофильной эластазы у больных муковисцидозом подавляет действие вышеуказанных антипротеаз, позволяет им непосредственно и постоянно разрушать как эпителий, так и структурные элементы каркаса бронхиального дерева, что, в свою очередь, усугубляет нарушенную мукоцилиарную функцию и способствует формированию бронхоэктазий. Установлено, что на ранних стадиях стафилококк, позднее синегнойная палочка доминируют в микробном пейзаже бронхиального секрета у боль-

ных муковисцидозом. Предполагается, что дефектный белок (кодированный геном муковисцидоза) изменяет условия формирования и количественный состав «Сахаров» на поверхности эпителиальной клетки в дыхательных путях, что создает благоприятные условия для адгезии вышеуказанных микробов, особенно синегнойной палочки.

Патоморфологические изменения при муковисцидозе наиболее выражены в поджелудочной железе, кишечнике, печени, бронхолегочной и репродуктивной системах.

Поражение поджелудочной железы обнаруживается уже в антенатальном периоде и выражается в задержке развития ацинусов. У новорожденных междольковые протоки расширены и заполнены слизью, к концу 1-го года жизни экзокринные элементы ткани поджелудочной железы прогрессивно замещаются соединительной тканью и жировыми отложениями. Эндокринные элементы долгое время остаются относительно сохранными, однако у более старших больных вся ткань железы постепенно замещается фиброадипозной субстанцией, что нередко приводит к сахарному диабету (у 2—8% больных старше 10 лет). Панкреатическую недостаточность, по данным разных авторов, имеют 85—90% больных, которая проявляется в основном нарушением ассимиляции жира и стеатореей той или иной степени.

Остальные 10—15% больных составляют группу с относительно сохранной функцией поджелудочной железы, без нарушения усвоения жира. Однако если тщательно исследовать ее функцию у этих больных, то и у них обнаруживаются значительные отклонения от нормы. Выявлено, что у большинства пациентов с клинически сохранной функцией поджелудочной железы уровень липазы находится на нижней границе или ниже нормы. Установлено, что для нормального переваривания достаточно секретиции всего от 1 до 2% общей липазы и колипазы. Таким образом, у 85% детей с клинически выраженной панкреатической недостаточностью потеря экзокринной функции составляет 98—99%.

Помимо изменений поджелудочной железы, наблюдаются нарушения деятельности других пищеварительных органов, которые также поражаются уже внутриутробно. Низкая скорость продвижения кишечного содержимого в результате высокой концентрации белка в меконии приводит у части новорожденных к мекониальному илеусу и к эпизодам кишечной обструкции в старшем возрасте (эквивалент мекониального илеуса). При гистологическом исследовании обнаруживаются расширенные и заполненные слизью кишечные крипты. Однако структура кишечных ворсинок и эпителия не нарушена.

При муковисцидозе наблюдаются изменения со стороны гепатобилиарной системы в виде фокального или мультилобулярного билиарного цирроза, а при этом обнаруживается множественная точечная обструкция мелких желчных протоков эозинофильным содержимым. Поражение печени и желчных путей клинически может выявляться у новорожденных в затяжной холестатической желтухе, гепатоспленомегалии, у ряда больных — в декомпенсированном циррозе печени, портальной гипертензии, желчно-каменной болезни (3—10% больных).

В слюнных железах, особенно в подъязычной, определяются кистозно-фиброзные изменения, сходные с таковыми в поджелудочной железе.

¹ Изменения в урогенитальном тракте у больных могут возникать во внутриутробном периоде и характеризуются обструкцией выводящих путей плотным секретом. Особенно это выражено у мальчиков, у которых (у 95%) отмечаются атрофия, фиброз или полное отсутствие семявыносящего канала, тела и хвоста придатка яичка, семенных пузырьков. Клинически эти изменения проявляются стерильностью у мужчин и сниженной фертильностью у большинства женщин, больных муковисцидозом.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Заболевание чаще начинается в грудном возрасте. Первые респираторные симптомы муковисцидоза отмечаются до 6 мес у 60%, до 1 года 80%, до 2 лет у 91% больных. У 9% детей заболевание может проявиться после 2-летнего возраста. У 14% больных заболевание начинается с кишечного синдрома, нередко при переходе с грудного на смешанное или искусственное вскармливание.

Клиническая картина муковисцидоза разнообразна, зависит от возраста ребенка, тяжести поражения отдельных органов и систем, продолжительности заболевания и наличия осложнений, а также адекватности терапии. В настоящее время принято различать 5 основных клинических форм муковисцидоза: смешанную (легочно-кишечная) форму (75—80%), преимущественно легочную (15—20%), преимущественно кишечную (5%), мекониевую непроходимость (5—10%), атипичные и стертые формы муковисцидоза (1—4%). Некоторые авторы в качестве основных форм отдельно рассматривают также печеночную с явлениями цирроза, портальной гипертензией и асцитом; изолированную электролитную (псевдосиндром Баррета).

Внешний вид ребенка характерен для муковисцидоза: кукольное лицо, расширенная, нередко деформированная грудная клетка, большой вздутый живот, у детей грудного возраста нередко пупочная грыжа; очень худые конечности с деформацией концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», сухая, серовато-землистая кожа. Отмечаются цианоз, одышка, мучительный кашель с вязкой гнойной мокротой, большое количество разнокалиберных влажных и сухих хрипов с обеих сторон, тахикардия, увеличенная печень и типичный жирный, обильный, замазкообразный зловонный стул.

Выраженный полиморфизм муковисцидоза определяет варианты его течения. Наиболее типичным является постепенное начало с развитием хронического, нередко обструктивного бронхита.

Бронхолегочные изменения преобладают в клинической картине, определяя прогноз более чем у 90% больных муковисцидозом. Респираторные симптомы в виде постоянного кашля, бронхореи, одышки, характерных физикальных данных не являются следствием антенатального поражения бронхов, а отражают воспалительные изменения, прежде всего в слизистой оболочке. Чрезмерная вязкость мокроты затрудняет ее эвакуацию и способствует бактериальному заселению бронхиального дерева с последующим закономерным воспалительным отеком и инфильтрацией стенки бронхов, вызывая резкое нарушение мукоцилиарного клиренса. Возникающий при этом кашель становится мучитель-

ным, часто приступообразным, коклюшеподобным, малопродуктивным, постоянным.

Реже, обычно у детей раннего возраста, может наблюдаться острое начало заболевания с развитием пневмонии, принимающей затяжное, рецидивирующее течение. У некоторых больных (до 18%) пневмонии могут сопровождаться абсцедированием, значительно осложняющим прогноз. Бронхолегочные изменения различной степени и в разное время с тенденцией к неуклонному прогрессированию бывают практически у всех больных муковисцидозом. Развиваются диффузный пневмофиброз, эмфизема, распространенные бронхиоло- и бронхоэктазы, кисты, ателектазы, зоны ограниченного пневмосклероза. К числу грозных осложнений бронхолегочного процесса следует отнести пневмоторакс (5%), пиопневмоторакс (3%), кровохарканье, легочное кровотечение (2%).

Прогрессирующий диффузный хронический бронхолегочный процесс с нарастающей обструкцией ведет к легочной гипертензии и постепенному формированию легочного сердца (у 35%). Его развитию способствуют морфологические изменения в легких и сосудах малого круга кровообращения, ведущие к альвеолярной гиповентиляции, ацидозу, гиперкапнии и гипоксии.

Синуситы наблюдаются практически у всех больных независимо от формы муковисцидоза. Часто у подростков находят полипы в носу, обычно рецидивирующие после оперативного лечения.

Ферментная недостаточность поджелудочной железы с отсутствием всех ферментов (трипсин, липаза, амилаза) наблюдается у 80% больных, частичная недостаточность (диспанкреатизм) с тенденцией к прогрессированию — у 10% и около 10% больных сохраняют функциональную способность поджелудочной железы.

Основными симптомами кишечного синдрома, вызванного нарушением расщепления и всасывания жиров, белков и в меньшей степени углеводов, являются обильный, частый, до 4–6 раз в день, жирный, зловонный, неоформленный, замазкообразный стул и метеоризм. Наряду с панкреатической недостаточностью выявляется дисфункция желез тонкого кишечника. Ей отводится значительная роль и в развитии мекониального илеуса новорожденных и его эквивалентов у детей старшего возраста, больных муковисцидозом. Выпадение прямой кишки, отмечаемое у 15% больных, как правило, не требует хирургической коррекции.

Расстройство пищеварения закономерно приводит к гипотрофии, несмотря на повышенный аппетит у большинства больных. Обычно дети отстают в физическом развитии: у половины больных отмечен дефицит массы тела наряду с отставанием в росте, у 1/3 — дефицит массы тела при нормальном росте. Отставание в росте при нормальной массе тела отмечено у 3% детей и только у 8% физическое развитие соответствует или превышает норму.

Изменения печени, обычно долго не имеющие клинических симптомов, зависят от тяжести и длительности заболевания. Функциональные, радионуклидные, эхографические и морфологические исследования выявляют разные изменения — от жировой дистрофии до хронического гепатита билиарного цирроза. Цирроз очаговый, или диффузный мульт-

тилобулярный, выявляется у 13% больных, иногда с признаками пор-
тальной гипертензии и кровотоком из варикозно расширенных вен
пищевода. У большинства больных муковисцидозом обнаруживают либо
нарушения функции желчного пузыря, либо желчные камни.

\ Среди редких проявлений следует отметить сахарный диабет, по-
ражение глаз (по типу экссудативной ретинопатии и/или неврита глаз-
ного нерва). У больных муковисцидозом вторичные половые признаки
бывают слабо выражены, менструации наступают позже, иногда отсут-
ствуют.

Рентгенологическая картина легких весьма полиморфна. Постоянно
наблюдается эмфизема и в результате искривление грудины с зиянием
ретростернального пространства, уплощение куполов диафрагмы, рас-
ширение межреберных промежутков, нередко кифоз грудного отдела
позвоночника, уменьшение кардиоторакального отношения. Отмечаются
усиление и деформация легочного рисунка в виде линейных или округ-
лых из-за уплотнения стенок бронхов теней, узелково-кистозные изме-
нения, множественные небольшие, до 0,5 см, округлые затемнения и
просветления, представляющие собой заполненные или освободившиеся
парабронхиальные абсцессы, сегментарные или долевые ателектазы,
пневмонические инфильтрации, расширение и смазанность рисунка
корней легких.

Исследования функции внешнего дыхания у большинства больных
муковисцидозом обнаруживают комбинацию обструктивных и рестрик-
тивных нарушений. Рестриктивные нарушения, особенно при обостре-
нии бронхолегочного процесса, маскируются обструктивным процессом
главным образом в мелких бронхах. Наряду с нарушениями в распре-
делении вдыхаемого газа при муковисцидозе имеется неравномерность
вентиляционно-перфузионных отношений и нарушение диффузии газа
в легких, что в итоге ведет к гиперкапнической гипоксемии.

Исследование гуморального, клеточного иммунитета обычно не об-
наруживает первичного дефекта в иммунном статусе больных муковис-
цидозом. Снижение содержания секреторного IgA в промывных водах
бронхов можно объяснить недостаточной продукцией секреторного ком-
понента. Изучение гуморального противовирусного иммунитета позво-
ляет предполагать его недостаточность у больных муковисцидозом, так
как уровень антител к вирусам гриппа В и С, парагриппа 1, 2, 3 и Сен-
дай, аденовирусу, респираторно-синцитиальному вирусу и другим был
низким по сравнению с таковым у больных хронической пневмонией.

В качестве критериев диагностики муковисцидоза используют анам-
нестические, клинические и параклинические данные. В частности, в
анамнезе для больных муковисцидозом характерными являются случаи
смерти новорожденных от кишечной непроходимости, мекониевого пе-
ритонита, наличие хронических бронхолегочных заболеваний среди род-
ственников ребенка; случаи смерти детей в семье от муковисцидоза;
рецидивирующие бронхолегочные заболевания, рефрактерные к tradi-
ционному лечению в анамнезе ребенка.

Среди клинических проявлений заболевания наиболее важное зна-
чение для его диагностики имеет сочетание следующих синдромов; ...

,щЛ. Синдром легочных поражений: проявляется пневмоническими очагами, участками эмфиземы, ателектазами и пневмосклерозом, создающими типичную для заболевания пеструю клиническую картину[^]. Пневмония является начальным проявлением легочного синдрома *npft* муковисцидозе и характеризуется затяжным рецидивирующим течением, тяжестью, нередким абсцедированием и ранним развитием бронх-эктазов. Процесс в легких всегда двусторонний. Типичен длительный, мучительный, приступообразный, коклюшеподобный кашель с гнойной, часто с неприятным гнилостным запахом, мокротой. Мокрота, слюна, слизь в носу больных детей вязкие, липкие, с трудом отделяются от слизистых оболочек. Выражена дыхательная недостаточность, нередко развивается острая сердечная недостаточность. Наблюдаются деформации грудной клетки.

2. Кишечный синдром: сохраненный аппетит у детей с недостаточной панкреатической секрецией: частый, обильный, жидкий или кашицеобразный, зловонный стул светлого или серого цвета, блестящий, жирный. Выделение капель жира в конце акта дефекации; жир виден в воде при стирке пеленок. У части детей запоры, «овечий» кал, выпадение прямой кишки. У 10—15% новорожденных, больных муковисцидозом, кишечный синдром проявляется симптомами мекониевого илеуса.

3. Синдром дистрофии и обменных нарушений: отставание в физическом развитии, слабое развитие подкожно-жирового слоя; мышечная гипотония; признаки полигиповитаминоза (сухость и шелушение кожи, сухость и ломкость волос, ногтей, поперечная исчерченность ногтевых пластинок, заеды в углах рта) и хронической гипоксии (деформация пальцев рук и ног в виде «барабанных палочек», ногтей в виде «часовых стекол»); симптомы «соленого» ребенка.

Для подтверждения диагноза муковисцидоза используют следующие параклинические тесты:

а) определение альбумина в меконии (ВМ-тест) — метод скрининг-диагностики муковисцидоза у детей в период новорожденности. Но ВМ-тест чувствителен к концентрации альбумина в меконии более 20 мг/г сухого мекония;

б) лотовый тест (исследование концентраций натрия и хлора в потовой жидкости, полученной после электрофореза пилокарпина) — повышение содержания натрия и хлора свыше 40 ммоль/л у детей в возрасте до 1 года, свыше 60 ммоль/л — у детей старше года (средние показатели данных параметров составляют у здоровых детей до 7 лет — 23 ммоль/л, после 7 лет — 28 ммоль/л);

в) ногтевой тест — повышение концентрации натрия в ткани ногтей выше 80 ммоль/кг (у здоровых детей в зависимости от возраста от 27,88+1,89 до 34,37+2,4 ммоль/кг). Данный тест предпочтителен для детей, у которых не удастся получить достаточное для исследования количество пота (дети первых месяцев жизни, с экземой, нейродермитом и др.);

г) копрограмма — большое количество нейтрального жира, в меньшей степени — жирных кислот;

д) рентгенопленочный тест — отсутствие просветлений на пленке либо их наличие в пробе с небольшим разведением кала (1:20);

\ е) рентгенологическое исследование легких — пневмонические очаги, участки ателектаза (субсегментарные, сегментарные, лобарные) и эмфиземы, пневмосклерозы, создающие пеструю рентгенологическую картину.

\Сочетание описанных выше респираторного и кишечного синдромов, а также синдрома дистрофии и обменных нарушений с типичной рентгенологической картиной и повышенным в 2—5 раз содержанием электролитов пота позволяет диагностировать муковисцидоз.

В манифестной форме диагностика не вызывает трудностей. Патогномоничным остается лотовый тест, который проводится не менее 3 раз методом пилокарпинового электрофореза, разработанного Gibson и Сооке (1959). При муковисцидозе содержание натрия и хлора в потовой жидкости превышает 60 ммоль/л, при этом навеска пота должна быть не менее 100 мг. При получении пограничных значений хлоридов пота (40—60 ммоль/л) необходимо проводить ДНК-анализ.

Однако известно, что у 1—2% больных муковисцидозом может протекать с нормальными показателями электролитов пота. Пограничные показатели хлоридов (40—60 ммоль/л) могут встречаться при надпочечниковой недостаточности, псевдоальдостеронизме, наследственной эктодермальной дисплазии, гипопаратиреозе, гипотиреозе, гликогенозе I типа, мукополисахаридозах, почечном диабете, синдроме Мориака, фукозидозах, наследственном холестатическом синдроме, а также при выраженной гипотрофии и панкреатите. Кроме последних двух состояний, дифференциальная диагностика обычно не представляет сложностей.

Дифференциальный диагноз проводят также с целиакией, дисахаридазной недостаточностью, экссудативной энтеропатией, а также с хроническими неспецифическими бронхолегочными заболеваниями и хроническими расстройствами питания.

ЛЕЧЕНИЕ детей, больных муковисцидозом — трудная, еще не полностью решенная задача. Однако длительные клинические наблюдения свидетельствуют об эффективности рано начатой адекватной терапии, которая существенно продлевает жизнь многих больных, способствуя улучшению общего состояния, повышая возможности социальной адаптации.

В значительной мере терапия носит симптоматический характер и включает в себя четыре основные задачи: 1) очищение бронхиального дерева от вязкой гнойной мокроты; 2) борьба с бактериальной инфекцией дыхательных путей; 3) поддержание хорошего нутритивного статуса; 4) психоэмоциональная адаптация, которая качественно влияет на выполнение первых трех.

Обязательными составляющими лечения больных муковисцидозом являются: 1) антимикробная терапия; 2) муколитическая терапия; 3) лечебная физкультура (кинезитерапия); 4) ферментотерапия препаратами поджелудочной железы; 5) витаминотерапия; 6) диетотерапия; 7) лечение осложнений основного заболевания.

Борьба с инфекцией и применение антибиотиков остаются одними из основных составляющих терапии больных муковисцидозом. Разрабо-

тано множество различных комбинаций антибактериальной терапии а учетом микробиологического исследования мокроты на наличие того или иного микроорганизма и его чувствительности к антибиотикам. /

Антибиотикотерапия предусматривает ряд принципов: базирование на результатах количественного определения причинно значимого МІ/К-роба бронхиального секрета; применение высоких доз антибиотиков бактерицидного действия; пролонгированные (2—3 недели) курсы лечения; комбинации препаратов для преодоления резистентности; ингаляции антибиотиков в интервалах внутривенных курсов или постоянно, при хронической колонизации синегнойной палочки.

При муковисцидозе стафилококк чувствителен к гентамицину, тобрамицину, оксациллину, метициллину и цефалоспорином. Эффективны в отношении синегнойной палочки гентамицин и тобрамицин. Арсенал современных активных антисинегнойных антибиотиков пополнился амикацином, тиркациллином, клафораном, азлоциллином, мезлоциллином, пиперациллином и др. Препаратами выбора для лечения инфекции *N. influenzae* наряду с антибиотиками аминогликозидного ряда являются левомицетин, тетрациклин, эритромицин, ровамицин и др. У тяжелобольных с хронической колонизацией синегнойной палочкой рекомендуются комбинации азлоциллина и амикацина, а также мезлоциллина и гентамицина.

Получены хорошие результаты лечения больных, выделяющих синегнойную палочку, новыми производными цефалоспоринов (цефтазидим, цефзулодин, цефоперазон). Особенно широким спектром обладает цефтазидим, который можно назначать при тяжелых суперинфекционных обострениях бронхолегочного процесса без исследования антибиотикограммы. Весьма эффективна в подобных случаях комбинация цефтазидима с тобрамицином. Пневмококк, высеваемый в настоящее время у 15% больных муковисцидозом, чувствителен к пенициллину и его производным.

В последнее время антибиотики применяются не только во время обострения бронхолегочного процесса, но и с профилактической целью. Широко применяются ингаляционные курсы антибактериальной терапии, курсы таблетированных антисинегнойных препаратов группы хинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин), внутривенное введение антибиотиков на дому, что позволяет избежать не только жизненных ограничений и больших материальных затрат, связанных с госпитализацией, но и уменьшить возможность перекрестного инфицирования больных.

Опыт применения ципрофлоксацина и офлоксацина у больных МВ свидетельствует о том, что фторхинолоны являются высокоэффективными в лечении хронической синегнойной бронхолегочной инфекции при МВ. Важными их преимуществами по сравнению с антибиотиками других групп является удобство приема внутрь, что особенно важно в детской практике. Очень хорошее их накопление в мокроте с длительным периодом полувыведения позволяет применять фторхинолоны 2 раза в сутки. Очень важна возможность их комбинации с аминогликозидами и цефалоспорином у тяжелых больных МВ. Представляет интерес изучение эффективности у больных МВ дифторхинолонов (ломефлоксацин).

Очищение бронхолегочных путей на протяжении длительного времени остается одной из главных задач при муковисцидозе. Наиболее действенным муколитическим средством является N-ацетилцистеин, выпускаемый в виде 20%-го раствора (зарубежные аналоги: АЦЦ, муко-1?ольвин, мукомист, ацетеин, эйрброн и др.). Механизм действия его Основан на эффекте разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты. Это приводит к деполаризации мукопротеидов, способствует уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из бронхиальных путей, существенно не увеличивая объема мокроты. Препарат назначается внутрь из расчета 15—20 мг/кг (разовая доза) 3 раза в сутки и более при обострении и 1 раз в сутки в период ремиссии. Для ингаляций ацетилцистеин может быть использован в виде 20%-го раствора по 25 мл 2—3 раза в сутки. Ацетилцистеин используется также для промывания бронхиального дерева (бронхиальный лаваж) во время лечебной бронхоскопии. При этом используется 10%-й раствор ацетилцистеина. Аэрозольтерапию лучше делать с помощью ультразвуковых ингаляторов, более эффективных, чем компрессионные ингаляторы. Наиболее эффективно сочетание ингаляций с приемом внутрь. Введение внутрь не уступает по эффективности ингаляциям при среднетяжелых формах муковисцидоза.

Начиная с 1993 г. разрешено применение рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы I (ДНКазы) (rhDNase, Pulmozyme) для улучшения мукоцилиарного клиренса. Рациональность ее применения объясняется тем, что при гибели нейтрофилов в очагах инфекции в дыхательных путях больных муковисцидозом высвобождается большое количество ДНК, что увеличивает плотность и вязкость мокроты. Многими исследованиями было доказано, что при применении ДНКазы в ингаляциях удастся добиться не только улучшения легочной функции, но и уменьшения частоты бронхолегочных обострений.

Эвакуацию бронхиального секрета улучшают физические упражнения (дыхательная гимнастика и ЛФК), у детей старше 5 лет — занятия спортом с умеренной, строго дозируемой нагрузкой (бег, верховая езда, плавание, подвижные игры, езда на велосипеде, мопеде, мотоцикле по пересеченной местности). Заканчивают любые физические упражнения или занятия спортом позиционным дренажем с вибромассажем грудной клетки. Для вибромассажа применяются электровибромассажеры.

Методы кинезитерапии постоянно изменяются. Так, постуральный дренаж и клопф-массаж — «золотые стандарты» техники уступают место другим, не требующим помощника, отнимающим меньше времени, являющимся менее болезненными и травматичными психологически, позволяющим продуктивно эвакуировать мокроту даже при наличии грубых деформаций грудной клетки и обладающим такой же или даже большей эффективностью. Аутогенный дренаж, форсированная экспираторная техника дыхания, применение РЕР-маски и флаттера в настоящий момент являются предпочтительнее старых методов еще и тем, что с их помощью удастся избежать некоторых отрицательных явлений, это — гипоксемия, гастроэзофагальный рефлюкс (иногда с аспирацией), даже бронхоспазм, которые возникают во время или сразу же после

проведения постурального дренажа и клопф-массажа. Однако для детей младшего возраста, особенно грудных, старые методики остаются актуальными, так как не требуют активного участия самого больного.

При неэффективности методов кинезитерапии и нарастании бронхиальной обструкции проводят лечебную бронхоскопию. Показания к лечебной бронхоскопии: выраженный обструктивный синдром, связанный с диффузным гнойным эндобронхитом, не снимающийся при интенсивной комплексной терапии; длительно существующие ателектазы, локальная эмфизема и/или ателектатическая пневмония. Санационные бронхоскопии обычно проводятся курсами по 3—4 процедуры с интервалом в 1 нед, реже в 3—4 дня. В последние годы доказана эффективность эндобронхиального введения антибиотиков в конце бронхиального лаважа.

Изменения, внесенные в понимание проблемы диетотерапии, позволили на фоне приема новых форм панкреатических ферментов с рН-чувствительной оболочки значительно улучшить состояние больных. В настоящее время врачи отказались от уменьшения жира в питании больных и перешли к высококалорийной диете без ограничения жиров, которая способствует гораздо лучшему поддержанию нутритивного статуса. Кроме того, разрабатываются научно обоснованные дозы жирорастворимых витаминов и других добавок.

Эти возможности открылись с появлением инкапсулированных гранулированных ферментов с рН-чувствительной оболочкой. В последние годы разработаны новые формы высокоактивных ферментов с содержанием липазы 25 000 ЕД и выше: креон 25 000 (Solvay, Germany), Panzitrat 25 000, 40 000 (Knoll, Germany), Pancrease HL (Gilag AG International, USA), Ultrase 24 000 (Scandipharm, USA) и т.д.

В последние годы в Украине появился новый ферментный препарат — панкреаль Киршнера (Лаборатория Мишеля Идерна, Франция), который выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, растворимой в тонкой кишке. В одной таблетке панкреала содержится 150 мг панкреатина, 50 мг папаина и 27,3 мг грибной целлюлазы. Липолитическая активность ферментов в каждой таблетке составляет 5500 ЕД, амилолитическая активность — 5300 ЕД, протеолитическая активность — 300 ЕД. Входящие в состав препарата грибная целлюлаза и папаин потенцируют действие панкреатина. В частности, папаин — протеолитический фермент, экстрагируемый из млечного сока зеленых плодов дынного дерева (*Carica Papaya*), при взаимодействии с протеазой панкреатина катализирует расщепление пептидных связей белков и полипептидов перевариваемой пищи. Грибная целлюлаза, полученная из гриба *Aspergillus niger*, ускоряет и стимулирует процесс переваривания углеводов, препятствуя газообразованию в кишечнике.

Эти препараты позволили уменьшить количество капсул, принимаемых больным муковисцидозом, что для многих явилось удобным. Растворимая оболочка этих ферментов состоит из рН-чувствительного полимера, который высвобождает ферменты только при рН, близких к 5,5. Таким образом, липаза, заключенная в нем, защищена от инактивации в кислой среде желудка. Вместе с тем обеспечивается максимальная ак-

тивность липазы в двенадцатиперстной кишке, т.е. там, где наиболее активно протекают процессы расщепления и всасывания питательных веществ. Маленькие размеры гранул (1—2 мм) способствуют лучшему смешиванию с пищей.

Однако появившиеся с 1994 г. сообщения о грозном осложнении заболевания на фоне их приема — стриктуры толстой кишки (первые случаи появились в 1992 г., сейчас их число не превышает 100) — вынудили врачей всего мира с осторожностью относиться к вновь созданным высокоактивным препаратам и к дозам ферментов, пока не будет найдено объяснение данному феномену. В некоторых странах, например в Великобритании, применение Pancrease HL, Nutrizym 22, Panzitrat 25 000 временно запрещено детям моложе 15 лет.

В настоящее время существует несколько версий этиологии возникновения стриктур толстого кишечника, но ни одна из них не является идеальной. Это и раздражающее воздействие на стенку толстого кишечника большого количества протеаз, входящих в состав ферментов, и токсическое действие кополимера метакриловой кислоты, входящего в состав покрывающей оболочки гранул препаратов «Pancrease HL», «Netrizyme GR» и «Nutrizym 22», «Panzitrat 25 000», и сочетанное влияние нескольких различных факторов, включающих диетологические особенности с одновременным назначением антибактериальной терапии на фоне высоких доз панкреатических ферментов, переход с одной формы высокоактивного препарата на другую. Отмечается взаимосвязь с употреблением лактулозы, гастрографина и цезаприда. Остается непонятным полное отсутствие случаев стриктур в некоторых странах, например в Германии, где многие больные получают высокоактивные ферменты «Кгеоп 25 000», «Panzitrat 25 000» и даже «Panzitrat 40 000».

В связи со всем изложенным выше необходимо использовать следующие рекомендации ВОЗ по дозированию панкреатических ферментов. Начальная доза микрокапсулированных панкреатических ферментов с pH-чувствительной оболочкой составляет 500—1000 ЕД липазы/кг на 1 прием пищи, т.е. 2000—6000 ЕД липазы/кг/сут, на перекус 250—500. Для детей грудного возраста около 4000 ЕД липазы на 100—150 мл молока.

Дозы выше 3000 ЕД липазы/кг на 1 прием пищи говорят о необходимости дополнительного обследования. Дозы выше 6000 ЕД липазы/кг на 1 прием пищи или 18 000—200 000 ЕД липазы/кг/сут могут способствовать развитию крайне редкого, но грозного осложнения — непроходимости толстого кишечника.

Пациент должен принимать ферменты непосредственно перед едой или может разделить их на 2 приема (две трети вначале и одна треть между первым и вторым блюдом).

При приеме ферментов маленькими детьми возможно открытие капсулы и прием гранул, смешанных с пищей или жидкостью. Смешанные с соком или пищей с кислой средой ферменты следует принимать немедленно. Микрогранулы не должны быть раздроблены. Необходимо следить, чтобы дети их не разгрызали и долго не держали во рту.

Больным МВ требуется высококалорийная, богатая белками диета с нормальным или даже повышенным содержанием жиров. Общеприня-

тыми на данном этапе являются следующие рекомендации: активное увеличение больным энергопотребления до 120—150%, при котором 40% Всей энергетической потребности ребенка покрывается за счет жиров, 15—20% обеспечивается белками.

Этот подход основан на возможности компенсации стеатореи и восстановлении адекватной ассимиляции жира путем применения высокоэффективных современных панкреатических заменителей. При их применении в большинстве случаев удается компенсировать стеаторею и улучшить нутритивный статус больных без применения специальных лечебных добавок.

Однако в ряде случаев, специализированные лечебные продукты являются незаменимыми, в частности для детей грудного и раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании. Это в первую очередь касается смесей на основе триглицеридов со средней длиной углеродной цепи (C_6-C_{12}). Такие триглицериды являются легкодоступным источником энергии, так как они не нуждаются в эмульгации и гидролизе панкреатической липазой и легко всасываются. Они входят в состав лечебных смесей на основе цельных белков молока — «Portagen» («Bristol-Myers Squibb», США), «Humana Heilnahrung mit MCT» («Byk Gulden», Германия) и др., а также многих смесей на основе гидролизатов белка — «Pepti-Junior» («Nutricia», Holland) и др., выпускаются как монокомпонент так называемых элементных диет — «Liquigen» («Scientific Hospital Supplies», Великобритания), «MCT-Oil» («Bristol-Myers Squibb», США) и др., входят в состав лечебных маргаринов.

Детям более старшего возраста при неадекватном нутритивном статусе рекомендуется введение дополнительных высококалорийных продуктов в виде молочных коктейлей или напитков с высоким содержанием глюкозы. Их рекомендуется давать 2 раза в день после еды и перед сном. Существуют довольно сложные формулы для расчета необходимых дополнительных калорий, однако в обычной практике можно пользоваться следующими ориентирами: 1—2 года — 200 ккал, 3—5 лет — 400 ккал, 6—11 лет — 600 ккал, старше 12 лет — 800 ккал в сутки.

Энтеральное зондовое питание (назогастральное зондирование, еюно- и гастростома) дает во многих случаях очень хорошие результаты. В зарубежных центрах широко применяется прием пищи через гастростому, особенно ночное введение пищи по время сна (ночная гипералиментация).

Необходимо помнить о дополнительном подсаливании пищи (1—8 г поваренной соли) в условиях жаркого климата, особенно детям грудного возраста.

Помимо энергетического дефицита, у больных муковисцидозом закономерно развивается дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), эссенциальных жирных кислот, а также некоторых микроэлементов. Рекомендуемые дозы витаминов для постоянного ежедневного приема: А - 5-10 тыс. ЕД, D - 400-800 ЕД, Е - 25 мг в возрасте 0-6 мес, 50 мг в 6—12 мес, 100 мг в 1—4 года, 100—200 мг в 4—10 лет, 200—400 мг для детей старше 10 лет. Витамин К назначается при клинических проявлениях недостаточности по 2—5 мг 1—2 раза в неделю в возрасте до

1 года, при лечении антибиотиками по 5 мг 2 раза в неделю в возрасте старше 1 года. Желателен прием витаминов в водорастворимой форме.

Безусловный интерес вызывают новые направления в комплексной терапии муковисцидоза: нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен), альтернирующие курсы кортикостероидов. Эти препараты снижают воспалительную реакцию бронхиального дерева, которая приносит у ряда больных больше вреда, чем сам инфекционный агент. Курсовая терапия высокими дозами противовоспалительных нестероидных препаратов (20—30 мг/кг ибупрофена 2 раза в сутки) позволяет снизить темп ухудшения легочной функции у больных со средней тяжестью течения заболевания.

В последние годы с успехом стали применять глюкокортикоиды, которые оказывают наиболее благоприятный эффект у детей раннего возраста с клиникой выраженной бронхиальной обструкции. Глжкортикоидные препараты назначают длительно по альтернирующей схеме (через день) из расчета 0,4—0,5 мг/кг массы тела в сутки на фоне приема антибактериальных препаратов. При этом вся доза принимается утром. Наблюдения за детьми, получающими глюкокортикоиды, показывают, что дети реже болеют ОРВИ, у них реже отмечаются обострения бронхолегочного процесса, они имеют более высокие показатели ФВД и лучшее физическое развитие. Однако исследования продолжаются и требуют тщательного анализа, прежде чем можно будет рекомендовать гормонотерапию для широкой медицинской практики.

Что касается перспективных направлений терапии муковисцидоза, то не утратили значения амилорид, блокатор натрия, АТФ и УДФ, открывающие альтернативные хлоридные каналы; альфа-1-антитрипсин и сывороточный лейкоцитарный ингибитор протеаз, которые снижают повреждающий эффект медиаторов воспаления, в частности эндо- и экзогенной эластазы. Изучаются также препараты из группы антицитокинов, прежде всего ТНФ, антиинтерлейкины ИЛ-2, ИЛ-8. Сохраняется интерес к клиническим испытаниям «Пульмозима» (ДНКазы), а также генной терапии.

Идентификация, клонирование и секвенирование гена муковисцидоза открывает ряд перспектив в решении данной проблемы:

- возможность установления частоты как основной deltaF508, так и других мажорных мутаций в разных популяциях;
- уточнение сложных звеньев патогенеза нарушений ряда органов и систем;
- ранняя диагностика и соответственно раннее адекватное лечение;
- эффективная дородовая диагностика в информативных и перспективных семьях;
- генная терапия.

В США, Франции, Англии разработаны генноинженерные подходы коррекции генетического дефекта муковисцидоза: создана генетическая конструкция, успешно корригирующая функцию мутантного гена в эпителиальной клетке от больных; созданы экспериментальные модели заболевания у мышей методом направленного мутагенеза; на них доказана работоспособность генетической конструкции, встроенной в ДНК адено-

(ретро) вирусов; начаты клинические испытания с аденовирусами (США, Канада), с ДНК липосомными комплексами (Англия, Франция). При этом указывается на небезопасность первого направления, возможность выработки антител к повторно вводимым вирусам.

Программы генотерапии муковисцидоза реализуются по крайней мере в 7 центрах США и двух центрах Западной Европы (Великобритании и Франции). Уже успешно осуществлены не только апробации генно-инженерных конструкций на мутантных культурах клеток и модельных животных, но начаты и успешно проводятся клинические испытания генотерапевтического лечения муковисцидоза на 70 пациентах.

ПРОГНОЗ муковисцидоза, несмотря на совершенствование комплекса терапевтических мероприятий, остается очень серьезным. Но благодаря ранней диагностике и постоянному совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов средняя продолжительность жизни этих больных увеличилась с 15 лет в 1970 г. до 31 года в 1992 г. в странах Запада, тогда как в странах СНГ она составляет около 16 лет. В настоящий момент ожидаемая средняя продолжительность жизни больных, рожденных в 1994—1995 гг., составляет 40—41 год.

Тяжесть и прогноз заболевания у 90% больных определяют бронхолегочные изменения. Рано проявивший себя муковисцидоз протекает тяжелее, особенно у детей, перенесших меконияльный илеус. Значительно ухудшается прогноз при хронической колонизации синегнойной палочкой, особенно у детей раннего возраста. Муковисцидоз является не только клинической, но и социальной проблемой, поэтому психологическая и медико-социальная помощь больному ребенку и его семье играют большую роль.

Больные муковисцидозом должны находиться под диспансерным наблюдением врачей поликлиники и пульмонологического центра. Там не только диагностируют муковисцидоз, но и дают необходимые рекомендации участковому педиатру по амбулаторному лечению, а родителям — по уходу за больным. Диспансеризация в пульмонологических центрах призвана также осуществлять санитарно-просветительную работу с родителями, обучать их навыкам лечения и ухода за больным в домашних условиях.

Детальное обследование следует проводить 1 раз в 3 мес. Оно должно включать в себя антропометрические данные, показатели функции внешнего дыхания, общий клинический анализ крови и мочи, копрограмму, анализ мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам. Не реже 1 раза в год больному необходимо проводить рентгенографию грудной клетки и определение костного возраста, биохимическое и иммунологическое исследования крови, эхографию сердца и органов брюшной полости.

Глава 6

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

ПИЕЛОНЕФРИТ

Среди заболеваний мочевой системы наиболее часто встречаются микробно-воспалительные поражения почек и мочевых путей. Эта группа заболеваний занимает первое место в структуре нефропатий у детей. Воспалительные заболевания органов мочевой системы в последние годы составляют 77—89% всех случаев госпитализации детей в нефрологические стационары. Распространенность микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы (цистит, уретрит, пиелонефрит и др.) составляет 19,1 на 1000 детского населения. Среди них пиелонефрит является одним из наиболее частых в детском возрасте. Его распространенность в различных регионах страны колеблется от 0,36 до 3,5%. В структуре заболеваний органов мочевой системы пиелонефрит занимает первое место, составляя до 70% всей нефрологической патологии. Среди госпитализированных в общесоматические стационары детей больные пиелонефритом составляют ежегодно в среднем от 2,5 до 4,2%.

Пиелонефрит — это общее заболевание организма с преимущественным очаговым инфекционно-воспалительным поражением канальцев, интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы почек, характеризующееся признаками инфекционного заболевания и нарушением функционального состояния почек по тубулоинтерстициальному типу.

Из этого определения следует, что пиелонефрит — это инфекционное воспаление, которое является результатом взаимодействия макроорганизма с присущими ему особенностями, и микроорганизмов, обладающих широким комплексом патогенности.

ЭТИОЛОГИЯ. В настоящее время нет данных для того, чтобы говорить о специфических возбудителях пиелонефрита. Находимые при пиелонефрите микробы относятся к обычным микроорганизмам, которые способны вызвать воспаление и в других частях тела. В этиологии пиелонефрита преимущественное значение имеют представители семейства энтеробактерий (80%): кишечная палочка (40—60%), клебсиелла (7—20%), протей (9—16%). Несколько реже типифируется кокковая флора (19,4%): энтерококки (5—15%), стафилококки (5—14%), стрептококки (4—10%), а также некоторые другие микроорганизмы и их ассоциации (*табл. 83*).

Этиологическая структура пиелонефрита у детей

Микроорганизмы	Частота, %
<i>Escherichia coli</i>	40 - 60
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 - 20
<i>Proteus mirabilis et rettgeri</i>	9 - 16
<i>Enterobacter spp.</i>	5—15
<i>Staphylococcus aureus et saprophyticus</i>	5—14
<i>Streptococcus spp.</i>	4—10
<i>Enterococcus spp.</i>	2—5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 - 7
Другие микроорганизмы	10—12
Микробные ассоциации	10—15

Помимо обычной бактериальной флоры, вызывающей пиелонефрит, возбудителями заболевания могут быть L-формы бактерий и протопласты (бактерии, потерявшие клеточную оболочку и обладающие повышенной осмотической лабильностью), которые могут длительно находиться в почечной ткани и превращаться в бактерии, идентичные тем, из которых они возникли. При этом L-формы бактерий не чувствительны к воздействию антибактериальных препаратов. Частота обнаружения L-форм бактерий в «стерильной» моче составляет 10—18%.

Развитие пиелонефрита может быть связано также с вирусами. Установлено, что вирусная инфекция (аденовирусная, гриппозная и др.) способствует проникновению бактерий в почечную ткань, повреждая ее. Показана возможность длительной персистенции вирусов Коксаки А в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, на поверхности базальных мембран канальцев и клубочков. Антигены вируса Коксаки А были обнаружены в клетках эпителия мочевых путей у детей с обструктивным пиелонефритом. Полагают, что заражение происходит внутриутробно на фоне позднего токсикоза и приводит к развитию обструктивного пиелонефрита. Специальными исследованиями была показана этиологическая роль в возникновении пиелонефрита микоплазм. При этом выявлено их цитопатогенное действие на клетки уроэпителия, а также роль в хронизации заболевания.

Важно отметить, что микрофлора мочи изменяется в зависимости от формы пиелонефрита, активности процесса, давности заболевания, наличия или отсутствия обструкции мочевых путей и др.

Однако для возникновения заболевания помимо микроорганизмов необходимы общие и местные (*locus minoris resistance*) условия, способствующие развитию заболевания.

Среди факторов, предрасполагающих к возникновению пиелонефрита у детей, наиболее важное значение имеют генетически детермини-

рованные, в частности такие, как пол, определенные антигены системы HLA, тип ацетилирования и др. Высокая степень риска возникновения пиелонефрита существует у девочек с HLA-антигенами A10, B7, B8 и медленным типом реакции ацетилирования. Степень относительного риска возникновения пиелонефрита при наличии в фенотипе указанных антигенов в 2—3 раза выше по сравнению с детьми, у которых эти антигены отсутствуют. Наоборот, HLA-антигены B35 и B40 у больных пиелонефритом выявляются очень редко, а риск развития заболевания при наличии в фенотипе этих HLA-антигенов незначительный.

Весьма значимыми факторами риска возникновения пиелонефрита являются: наличие заболеваний почек у членов семьи, нефропатия, ток-сикоз или пиелонефрит у матери во время беременности, а также диз-эмбриологические процессы в почках, обуславливающие незрелость нефронов, микрообструкции и ишемические очаги в почечной ткани. Нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидро-нефроз, нефроптоз и др.), метаболические и гемодинамические расстрой-ства, а также иммунодефицитные состояния и снижение активности местных факторов иммунологической защиты создают благоприятные условия для фиксации микроорганизмов в почечной ткани и развития воспалительного процесса.

ПАТОГЕНЕЗ. Пиелонефрит развивается после проникновения в моче-вые пути различных микроорганизмов, имеющих комплекс патоген-ных свойств, необходимых для индукции воспалительного процесса. Наиболее часто микроорганизмы проникают в почки восходящим пу-тем, реже — гематогенным или лимфогенным. Воспалительный процесс инициируется адгезией (прикреплением) микроорганизмов к эпители-альным клеткам мочевых путей. На фимбриях или пиях бактерий име-ются поверхностные лиганды — адгезины, которые взаимодействуют с рецепторами эпителиальных клеток мочевых путей. Большинство при-крепляющихся уропатогенных бактерий взаимодействуют с глыбками гликолипидарецепторов уроэпителия с помощью дисахарида gall-4gal.

При восходящем пиелонефрите бактерии первоначально появляются в почечной лоханке, затем в почечных канальцах и мозговом интерсти-ции и, наконец, в корковом слое почки. Бактериemia при остром восхо-дящем пиелонефрите сопровождает случаи наиболее тяжелых поражений почек, но является не причиной, а следствием острого инфекционного процесса в почке. Первые гистологические изменения возникают в ло-ханке и в ткани почек через 6 ч после инфицирования. Они характери-зуются поражением форникса, изменением дистальных канальцев с их обтурацией гнойно-фибринозными пробками и ампулярным расшире-нием вышележащих отделов канальцев, отеком мозгового вещества и инфильтрацией ткани полиморфно-ядерными (ПМЯ) лейкоцитами. В те-чение последующих 24—72 ч нарастает инфильтрация коркового и моз-гового вещества ПМЯ лейкоцитами, появляются мононуклеарные клет-ки и деструкция канальцев.

При гематогенном пиелонефрите воспалительная реакция возни-кает раньше, и распространение бактерий соответствует почечному кро-

вотуку: наибольшее их количество — в коре, умеренное — во внешней и незначительное — во внутренней медулле. В течение первых 3 ч отмечаются изменения в интерстициальной ткани коркового вещества в виде скопления ПМЯ лейкоцитов, а также умеренного некроза тубулярных канальцев. Спустя сутки в этих участках обнаруживаются лимфоциты и макрофаги, а позднее — плазматические клетки, и их количество в последующем быстро увеличивается с образованием клеточных инфильтратов в интерстициальной ткани. В более поздние сроки (через 3—6 дней после заражения) появляются очаговые перитубулярные и периваскулярные лейкоцитарные инфильтраты и в мозговом, и в корковом слоях почек, которые почти не встречаются при ретроградном инфицировании почек. После 7-го дня заболевания в составе интерстициальных инфильтратов преобладают макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки.

В 1988 году была предложена так называемая блок-каскадная гипотеза патогенеза пиелонефрита у детей (В.Д. Чеботарева, В.Г. Майданник). Согласно этой гипотезе, патогенез пиелонефрита можно представить как неконтролируемый иммунопатологический процесс (блок), который происходит на каком-либо этапе нормального (защитного) иммунного ответа. Уровень этого блока определяется особенностями взаимодействия этиологического агента и макроорганизма. Эта «блок-каскадная» гипотеза патогенеза пиелонефрита предполагает в каждом конкретном случае заболевания ведущий патологический механизм развития и хорошо согласуется с клиническими и экспериментальными данными.

В развитии пиелонефрита выделяют две стадии: неспецифическую (воспалительную) и специфическую (иммунологическую), которые взаимосопряжены и представляют единый механизм патологического процесса. Схематично патогенез заболевания можно описать следующими механизмами.

В стадии неспецифического воспаления основу патологического процесса составляет деструкция ткани почек факторами патогенности бактерий, лизосомальными ферментами нейтрофилов, которые интенсивно мигрируют под влиянием хемотаксических факторов в почки для фагоцитоза бактерий (феномен «разрушающего фагоцитоза»), и супероксидными радикалами, образующимися при фагоцитозе в результате активации метаболизма нейтрофилов. Кроме того, деструкция паренхимы почек происходит под влиянием компонентов системы комплемента и в результате активации других триггерных систем организма (кининовой, гемокоагуляции и др.), а также интенсификации процессов пероксидации липидов (*рис. 69*).

В стадии специфического иммунологического воспаления основу пиелонефритического процесса составляет инфильтрация интерстиция почек лимфоцитами и плазматическими клетками, интенсивный синтез иммуноглобулинов, образование ИК и их отложение на базальных мембранах канальцев с выделением биологически активных лимфокинов, которые усиливают деструкцию и вызывают усиленный синтез коллагеновых волокон с образованием рубцов в ткани почек и вторично-сморщенной почки при хронизации заболевания (*рис. 70*).

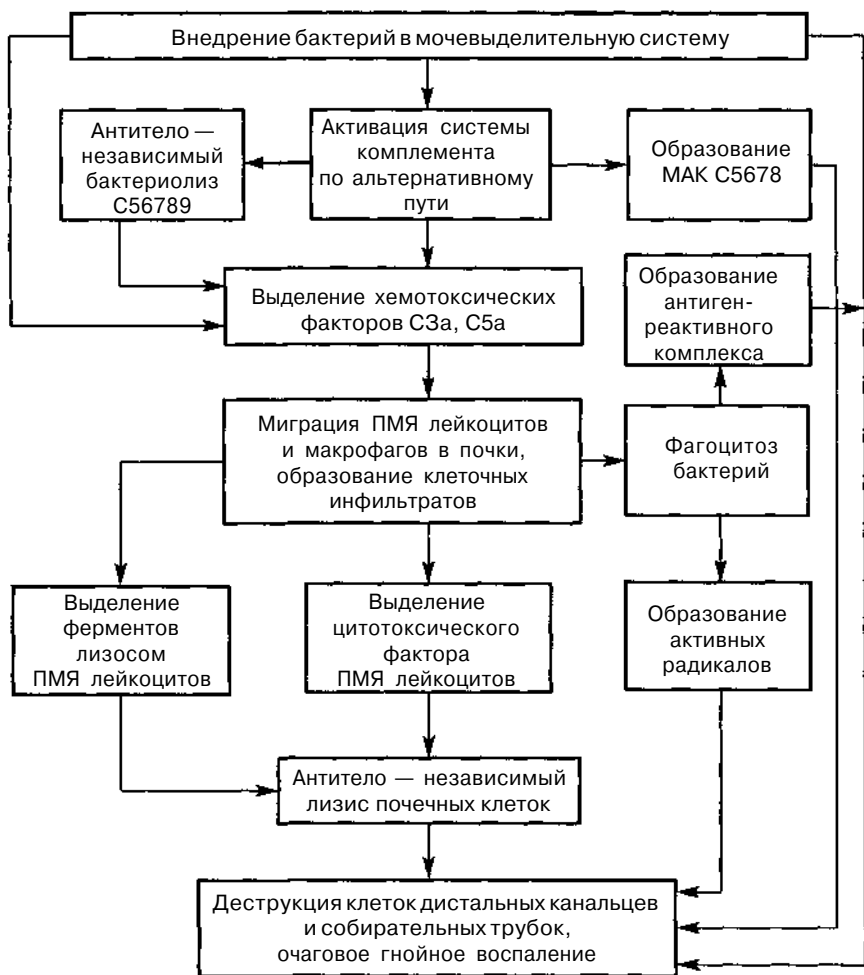


Рис. 69. Схема стадии неспецифического воспаления пиелонефрита

Кроме того, в этой стадии формируется выраженный вторичный иммунодефицит по Т-клеточному типу. В его основе лежит:

- 1) угнетение активности дегидрогеназ и нарушение биоэнергетики иммунокомпетентных клеток;
- 2) нарушение физико-химических свойств мембран лимфоцитов, связанных с изменением жирнокислотного, липидного и фосфолипидного спектра мембран в результате накопления свободных радикалов и интенсификации процессов свободнорадикального окисления;
- 3) нарушение процессов дифференцировки Т-лимфоцитов с увеличением количества незрелых предшественников Т-клеток в периферической крови;

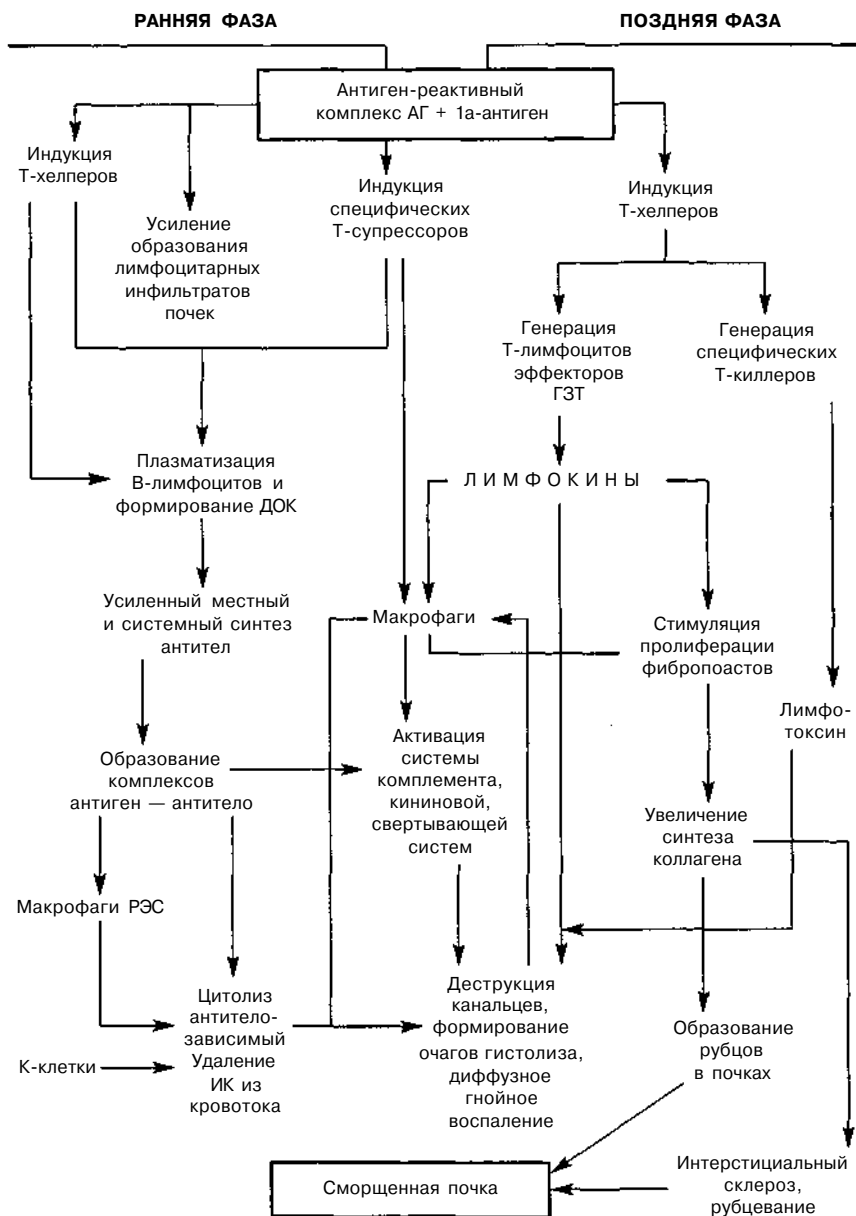


Рис. 70. Схема стадии специфического воспаления иммунопатогенеза пиелонефрита:

АГ — антиген; ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа; РЭС — ретикулоэндотелиальная система; АОК — антителообразующие клетки; МАК — мембраноатакующий комплекс; ИК — иммунный комплекс

4) связывание поверхностных рецепторов мембран иммунокомпетентных клеток с антилимфоцитарными антителами или циркулирующими иммунными комплексами, появляющимися и длительно циркулирующими в сыворотке крови.

Следовательно, вторичный иммунодефицит у больных пиелонефритом так или иначе связан с нарушением биоэнергетики лимфоцитов и изменением структурно-функциональных свойств их мембран. Благодаря такому подходу к патогенезу пиелонефрита появились принципиально новые возможности в лечении заболевания и проведении иммунокоррекции с помощью препаратов, стабилизирующих мембраны и повышающих биоэнергетический потенциал иммунокомпетентных клеток.

Микроскопические изменения в почках при остром пиелонефрите характеризуются очаговой или диффузной воспалительной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. При восходящем остром пиелонефрите зоны нейтрофильной инфильтрации располагаются преимущественно в перитубулярных пространствах, особенно вокруг собирательных трубок, при гематогенном — в корковом слое, чаще — вокруг сосудов. При хронизации пиелонефритического процесса помимо лимфогистиоцитарной инфильтрации наблюдается интерстициальный фиброз, расширение канальцев, возможна их генерализованная атрофия, уплощение и дистрофия эпителия, утолщение базальных мембран канальцев. По мере прогрессирования заболевания происходит инфильтрация клубочков со стороны окружающей интерстициальной ткани с разрывом капсулы клубочка, истончение гломерулярной базальной мембраны и нарастание числа клеток в петлях, а также перигломерулярный фиброз, состоящий из concentрических пластов коллагена, формирующихся снаружи капсулы клубочка. Наблюдаются изменения стенок кровеносных сосудов.>

КЛАССИФИКАЦИЯ. Наиболее удачной с клинической точки зрения является классификация, предложенная академиком М.Я. Студеникиным и соавторами на Всесоюзном симпозиуме «Хронический пиелонефрит у детей» (Москва, декабрь 1980 г.). Согласно этой классификации (табл. 84), в первую очередь дают характеристику течения пиелонефрита в зависимости от наличия факторов, способствующих развитию заболевания, и от механизмов его возникновения. Различают первичный и вторичный пиелонефриты.

Первичный пиелонефрит развивается при отсутствии признаков внутри- и внепочечных аномалий мочевой системы и обменных нефропатий, способствующих нарушению уродинамики, почечной лимфо- и гемодинамики (т.е. болезнь развивается в исходно здоровом органе).

Вторичный пиелонефрит возникает на фоне органических или функциональных изменений гемо- и/или уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др.) или обменных нефропатий (оксалурия, уратурия, тубулопатии и др.).

Выделение первичного и вторичного пиелонефрита представляется целесообразным в связи с необходимостью выработки адекватной так-

Классификация пиелонефрита у детей (М. Я. Студеникин и соавторы, 1980)

Формы пиелонефрита		Активность болезни	Функции почек
Первичный	Острый	Активная стадия	Сохранные функции почек
Вторичный (при обменных и обструктивных нарушениях)	Хронический: а) рецидивиру- ющий б) латентный	Частичная кли- нико-лаборатор- ная ремиссия	Нарушение функции почек
		Полная клинико- лабораторная ремиссия	Хроническая по- чечная недоста- точность

тики лечения, особенно для выделения групп больных, требующих хирургической коррекции нарушений уро- и гемодинамики.

В зависимости от давности патологического процесса и особенностей клинических проявлений выделяют острый и хронический пиелонефриты.

Острый пиелонефрит характеризуется активной стадией болезни и обратным развитием симптомов с полной клинико-лабораторной ремиссией в течение 6 месяцев от начала болезни.

Хронический пиелонефрит диагностируется при сохранении признаков активности заболевания дольше 6 месяцев от его начала или **при** наличии не менее 2 рецидивов за этот период.

Хронический пиелонефрит может иметь рецидивирующее и латентное течение. Для рецидивирующего течения пиелонефрита характерны периоды обострения, которые проявляются мочевым синдромом (лейкоцитурия, бактериурия и др.) и клиническими симптомами заболевания (повышение температуры, болевой синдром и др.). Латентное течение пиелонефрита характеризуется только мочевым синдромом различной степени выраженности.

В зависимости от активности заболевания различают активную стадию, стадию частичной или полной клинико-лабораторной ремиссии. Под частичной ремиссией понимают такой период болезни, в котором отсутствуют клинические проявления, но сохраняется мочево́й синдром. В стадии полной клинико-лабораторной ремиссии отсутствуют как клинические, так и лабораторные признаки пиелонефрита.

В зависимости от функционального состояния почек выделяют пиелонефрит с сохранными функциями почек, с нарушением функций почек и с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Исход пиелонефрита в **ХПН** возможен при любой его форме, но чаще наблюдается при вторичном пиелонефрите.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина пиелонефрита достаточно полиморфна и неспецифична, поэтому диагноз заболе-

вания устанавливают только после комплексного клинико-лабораторного, рентген-радиологического и инструментального обследования. При клиническом обследовании обращают внимание на наличие симптомов интоксикации, болевого и дизурического синдромов, выраженность лихорадки.

У больных пиелонефритом наблюдается ряд симптомов неспецифического характера. В частности, отмечается ухудшение общего состояния, появляется вялость, слабость, утомляемость, нарушается сон, снижается аппетит, бывает головная боль, а также ряд других неспецифических симптомов общего характера.

При объективном обследовании выявляются основные симптомы, характерные для пиелонефрита. Среди них симптомы интоксикации (бледность кожных покровов, периорбитальный цианоз, пастозность век и др.) и повышение температуры тела выше 38°C , особенно если гипертермия имеет, на первый взгляд, беспричинный характер. Больные часто жалуются на боли в поясничной области. Но нередко дети предъявляют жалобы на боль в животе, что для многих врачей-педиатров является основанием для госпитализации ребенка в хирургическое отделение с диагнозом аппендицита.

Пальпаторно у больных пиелонефритом очень часто выявляется болезненность в косто-verteбральном углу и положительный симптом Пастернацкого.

В мочевом осадке выявляется лейкоцитурия нейтрофильного типа (более 50% нейтрофилов) с наличием лейкоцитарных цилиндров, бактериурия (более 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи), протеинурия (менее 1 г/л). Нередко у детей с пиелонефритом отмечается эритроцитурия. Обычно выявляются единичные эритроциты, малоизмененные.

При исследовании крови определяется умеренный лейкоцитоз (более $9 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и ускоренная СОЭ (более 15 мм/ч). По мере хронизации заболевания нарастает анемия. Кроме того, выявляется повышение титров антибактериальных антител (1:160 и более), дисиммуноглобулинемия (повышение всех или отдельных классов иммуноглобулинов G, A и M), появляется С-реактивный протеин, отмечается гипергамма- и гипер-альфа-2-глобулинемия.

Для подтверждения диагноза проводится дополнительное лабораторно-инструментальное исследование. Общеклиническое лабораторное обследование должно включать общий анализ крови и мочи, анализ мочи по А.З. Нечипоренко, пробу С.С. Зимницкого, определение уровня С-реактивного протеина, мочевины, креатинина, холестерина, белкового спектра крови, уровня иммуноглобулинов и титров антибактериальных антител. Обязательным является бактериологическое исследование мочи с определением характера и степени бактериурии, а также чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам.

Достаточно информативным является дифференцированное определение клеточного состава мочевого осадка (уролейкоцитограмма) и характера лейкоцитурии, концентрации в сыворотке крови и моче бета-2-микроглобулина, который синтезируется лимфоцитами, мезенхимальными и эпителиальными клетками и легко проникает через клубочковый фильтр,

но затем практически полностью (на 99,9%) реабсорбируется клетками проксимальных канальцев почек. При пиелонефрите наблюдается увеличение экскреции бета-2-микроглобулина с мочой и повышение его уровня в крови, что отражает нарушение функции проксимальных канальцев почек в активной стадии заболевания.

Развитие воспалительного процесса в почечной паренхиме неизбежно ведет к повреждению морфофункциональной структуры нефронов и нарушению их функциональной активности. Поскольку при пиелонефрите поражается канальцевый аппарат почек, оценка осморегулирующей функции почек может быть одним из диагностических тестов. Оценку осморегулирующей функции почек у детей, больных пиелонефритом, можно проводить по показателям осмолярности мочи и крови, а также по показателям электропроводности мочи. Для больных пиелонефритом характерно нарушение функционального состояния почек по тубулоинтерстициальному типу: снижение осмолярности плазмы крови (менее 275 мосмоль/л) и мочи (менее 800 мосмоль/л), снижение ее относительной плотности и показателей ацидо- и аммониегенеза. У больных пиелонефритом выявляется значительное снижение электропроводности мочи.

Высокую информативность для диагностики пиелонефрита у детей имеет дистанционная термография. У детей с активной стадией острого или хронического пиелонефрита термографическая картина характеризуется обширными очагами гипертермии (у 80% больных) в пояснично-крестцовой области, которые нередко распространяются на грудную клетку. При этом отмечается термоасимметрия с градиентом температуры более $^{\circ}\text{C}$ и часто достигающая 2°C . Термоасимметрия регистрируется более чем у 85% больных. Отсутствие термоасимметрии может быть только в случаях латентного течения пиелонефрита или при двусторонней локализации воспаления.

Применение сонографии расширяет возможности диагностики пиелонефрита, поскольку позволяет выявить расширение чашечно-лоханочного комплекса, его деформацию, раздробленность. Сонография позволяет выявить грубые анатомические дефекты органов мочевой системы, которые могут способствовать возникновению обструктивного пиелонефрита.

Обзорная и экскреторная урография является незаменимым методом в диагностике пиелонефрита, особенно его вторичных форм. На экскреторных урограммах у большинства больных первичным пиелонефритом обнаруживаются пиелоэктазия, каликсэктазии, сглаженность форниксов, асимметрия контрастирования чашечно-лоханочной системы и дефекты их наполнения, гипотония лоханок и мочеточников. На значительное гипотоничное состояние лоханок указывает психоасимптом. По мере прогрессирования пиелонефритического процесса появляется неравномерное истончение паренхимы (симптом Ходсона — более выраженное уменьшение толщины паренхимы на полюсах по сравнению со средней частью), уменьшаются размеры почек, появляются соединительнотканые рубцы.

Повышение информативности рентгенологического обследования можно достигнуть, используя рентгенопланиметрические показатели.

Вычисляют следующие показатели: а) площадь почек; б) ренально-кортикальный индекс (РКИ) (отношение площади чашечно-лоханочной системы к площади почки); в) индекс Ходсона (отношение суммы верхней и нижней толщины кортикального слоя почки на ее длину); г) отношение площади почки к площади тела I поясничного позвонка. Об уменьшении размеров почек говорят в тех случаях, когда площадь почки уменьшается более чем на 10% от возрастной нормы. Особенно информативным является изменение соотношения площади почек к площади L1. У детей старше трех лет это отношение в норме составляет более 6.

Для больных пиелонефритом характерно увеличение РКИ. Но величина РКИ в норме зависит от типа чашечно-лоханочной системы. Для внутривидового типа лоханки величина РКИ в норме составляет 0,07—0,09, для смешанного — 0,1—0,12 и для внепочечного — 0,13—0,16. У больных пиелонефритом изменяется также величина индекса Ходсона, который в норме равен 0,5—0,55. Величина индекса Ходсона при пиелонефрите может как увеличиваться (при остром пиелонефрите), так и уменьшаться (при хроническом течении заболевания с возникновением фиброза).

Высокоинформативным методом оценки функционального состояния почек у детей, больных пиелонефритом, является динамическая нефросцинтиграфия. При динамической нефросцинтиграфии практически у всех детей, больных пиелонефритом, наблюдается замедление секторно-эксcretорных процессов, асимметрия ренографических кривых и снижение показателей эффективного почечного плазмотока.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Диагноз пиелонефрита основывается только на совокупности клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Отсутствие патогномичных симптомов пиелонефрита, нередко латентное его течение требуют проведения дифференциальной диагностики заболевания. Среди заболеваний, с которыми необходимо дифференцировать пиелонефрит, цистит, инфекция нижних мочевых путей (ИНМП), острый гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом (ОГН с ИМС), хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и ряд других (табл. 85). Пожалуй, наиболее часто в клинической практике необходимо дифференцировать пиелонефрит с циститом. Причем дифференциальная диагностика этих заболеваний имеет определенные трудности из-за наличия этиопатогенетических взаимосвязей и сходных клинико-лабораторных проявлений.

Нередко возникают трудности дифференциальной диагностики пиелонефрита и интерстициального нефрита. Наиболее значимые диагностические признаки указанных заболеваний представлены в таблице 86.

ЛЕЧЕНИЕ. Комплекс мероприятий при лечении пиелонефрита у детей предусматривает правильную организацию общего и двигательного режима, рациональное питание, антибактериальную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Дифференциально -диагностические критерии пиелонефрита и сходных с ним заболеваний

Признаки	ПН	Цистит	инмп	ОГН с ИМС
1. Связь с перенесенными заболеваниями	Непосредственно после ОРВИ, бронхитов, пневмонии и др.	После переохлаждения, ОРВИ	На фоне ОРВИ, пневмонии и др.	Через 2—3 нед после ангины
2. Симптомы интоксикации	Выражены	Отсутствуют или незначительны	Нет	Выражены
3. Температура	Выше 38° С	Нормальная или до 38° С	Нормальная	Нормальная
4. Дизурия	Нет	Обязательно	Кратковременно	Нет
5. Болевой синдром	Выражен в пояснице, животе или косто-вертебральном углу	Внизу живота	Нет	Редко в пояснице
6. Лейкоцитоз	Выражен	Редко	Нет	Чаще лейкопения
7. СОЭ	До 30 мм/ч	Норма	Норма	Более 30 мм/ч
8. Бактериурия	Менее 100 тыс./мл	Более 100 тыс./мл	Менее 100 тыс./мл	Нет
9. Наличие БПА	Есть	Нет	Нет	Нет
10. Осмолярность мочи	Снижена	Норма	Норма	Норма
11. Электропроводность мочи	Снижена	Норма	Норма	Норма
12. Термоасимметрия поясницы	Выражена	Нет	Нет	Не выражена
13. Изменения на урограмме	Характерны	Нет	Нет	Не характерны
14. Изменения на реносцинтиграмме	Асимметрия, замедление секреторно-экскреторных процессов	Отсутствуют	Отсутствуют	Снижение показателей КФ

**Дифференциальная диагностика пиелонефрита
и интерстициального нефрита**
(Н. А. Коровина и соавторы, 1981)

Признаки	Первичный пиело-нефрит	Интерстициальный нефрит при:			
		аномалиях мочевых путей	гилероксалурии дисплазии	почечной ткани	вирусной инфекции
Возраст при выявлении заболеваний	3 - 6	1 - 3	1—5	2 - 9	2—7
Наличие нефропатий в семье	—	±	+	±	±
Физическое развитие	Нормальное	Нормальное	Повышено	Понижено	Часто понижено
Наличие стигм дизэмбриогенеза	—	+	+	+	—
Выявление заболевания	Острое	Случайное	Чаше случайное	Случайное	В связи с ОРЗ
Наиболее частый клинический признак	Лихорадка, боли в пояснице	Боли в животе, дизурические симптомы	Дизурические и аллергические симптомы	Признаки интоксикации	Интоксикация, дизурические симптомы
Абдоминальный синдром	+	+	+	±	—
Бактериурия	+	±	—	—	—
Гематурия	—		+	+	+

Прежде всего во всех случаях заболевания, как бы легко оно ни протекало, необходима госпитализация. Но постельный режим назначают больным только с активной стадией заболевания при наличии лихорадочной реакции и болевого синдрома. По мере исчезновения указанных синдромов двигательный режим постепенно расширяют. Обычно постельный режим назначают на 5—7 дней.

Важное место в лечении пиелонефрита занимает соответствующая диета. С целью уменьшения нагрузки на транспортные системы каналь-

цев и коррекции обменных нарушений в активной стадии используют стол № 5, по М.И. Певзнеру, без ограничения соли и жидкости. Соль и жидкость ограничивают только при нарушении функции почек. Предпочтение отдается белково-растительной пище. Как известно, активность многих антибактериальных препаратов зависит от реакции мочи, а чередование кислой и щелочной реакций создает неблагоприятные условия для роста микроорганизмов. Поэтому возможно и целесообразно чередование белковой (подкисляющей) и растительной (подщелачивающей) пищи. Исключаются продукты, содержащие экстрактивные вещества и эфирные масла (мясные бульоны, лук, чеснок, кофе и др.). Не разрешаются жареные блюда. Необходимо учитывать также возможность развития пиелонефрита на фоне обменных нарушений (оксалурии, уратурии, цистинурии и др.), что требует применения специальных корректирующих диет.

Медикаментозное лечение детей, больных пиелонефритом, должно быть комплексным, этио- и патогенетически обоснованным, а также максимально индивидуализированным, с учетом особенностей течения заболевания у конкретного больного.

Основу медикаментозного лечения пиелонефрита у детей составляют антибактериальные препараты. При их назначении следует учитывать: 1) отсутствие или наличие нефротоксичности у данного антибиотика; 2) чувствительность штаммов уринокультур к антибактериальным препаратам; 3) механизм действия и преимущественный антимикробный спектр препарата; 4) способность создавать высокие концентрации в очаге воспаления; 5) особенности течения заболевания (наличие обструкции, состояние функции почек, печени и др.); 6) реакцию мочи у больного; 7) синергизм и антагонизм различных препаратов.

Для этиотропного лечения детей, больных пиелонефритом, применяются антибактериальные препараты, не обладающие нефротоксичностью. Антибиотиками, которые практически не оказывают нефротоксического действия, являются пенициллин и его полусинтетические производные и цефалоспорины. Антибиотики других групп обладают нефротоксичностью в различной степени выраженности от умеренной (гентамицин, эритромицин, тетрациклин и др.) до выраженной (канамицин, мономицин, полимиксин и др.).

Применяя аминогликозиды, необходимо помнить, что факторами риска их нефротоксичности являются: продолжительность их применения более 11 дней, максимальные концентрации выше 10 мкг/мл, сочетание с цефалоспоридами, наличие заболеваний печени, высокие показатели креатинина.

В современных условиях большинство штаммов микроорганизмов, выделенных из мочи больных пиелонефритом, мало- или нечувствительны к бензилпенициллину и его полусинтетическим производным. Так, к карбенициллина динатриевой соли были резистентными 50% штаммов уринокультур, к ампициллину — 45,5%, к оксациллина натриевой соли — 56,3%. Особенно это относится к штаммам кишечной палочки и протей. Низкая чувствительность микроорганизмов отмечена

также к другим антибиотикам, например, тетрациклину гидрохлориду (30%), левомицетину сукцинату (50%) и др. Большинство выделенных уринокультур микроорганизмов в настоящее время чувствительны к гентамицину сульфату (82,9%), бруламицину (77,8%), цефалексину (86,5%), цефалотину (80,4%), и только отдельные штаммы кишечной палочки и энтеробактера являются резистентными к указанным антибиотикам. Среди химиопрепаратов, применяемых в комплексной антибактериальной терапии пиелонефрита, к нитроксолину чувствительны 50% штаммов, к неvigрамону — 77,3%, грамурину — 85,7%, палину — 90,1%, таривиду — 94,5%.

Оптимальным вариантом является определение чувствительности к антибактериальным препаратам в каждом конкретном случае их назначения. Однако это возможно далеко не всегда. Поэтому при назначении антибактериальных препаратов можно ориентироваться на приведенные выше данные.

Антибиотики, рекомендуемые для лечения пиелонефрита у детей, и их дозировки приведены в таблице 87.

Опыт антибактериальной терапии пиелонефрита свидетельствует о целесообразности применения цефалоспоринов (цефалексин, цефазолин /кефзол, цефамезин/, цефотаксим /клафоран/, цефтазидим и др.), которые оказывают бактерицидное действие, нарушая синтез клеточной стенки бактерий и высвобождая тейхоевые кислоты из клеточных мембран, вызывают осмотический лизис бактерий. При этом они оказывают действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Цефалоспорины назначают на 10—14 суток в соответствующей возрастной дозе (табл. 87).

Аминогликозиды (бруламицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин) мы рекомендуем назначать коротким курсом на 5—7 дней (и не более) в суточной дозе 2—5 мг на 1 кг массы тела 2 раза в сутки. Аминогликозиды действуют бактерицидно, взаимодействуя с субчастицами рибосом и подавляя инициацию синтеза белка. Аминогликозиды предпочтительнее назначать в тех случаях, когда определение антибиограммы невозможно.

Полусинтетические пенициллины (карбенициллин, ампициллин и др.) желательно применять только в случаях доказанной чувствительности к ним микроорганизмов. Их назначают на 10—14 суток в соответствующих возрастных дозах.

Потенцирование действия антибиотиков можно достигнуть путем гальванизации поясничной области. Такая процедура создает повышенные концентрации антибиотиков в паренхиме почек за счет электроэлиминации препарата (внутриорганный электрофорез). Гальванизацию осуществляют после внутримышечного введения антибиотиков спустя 30—45 мин. Для этого два электрода располагают на спине в области проекции почек и присоединяют их к аноду, а третий электрод располагают в эпигастрии, присоединяя к катоду аппарата для гальванизации. Процедуру проводят в течение 8—10—12 мин с силой тока 10 мА. Гальванизацию проводят ежедневно в течение всего периода применения антибактериальных препаратов.

Антибиотики, применяемые для лечения пиелонефрита у детей

Антибиотик	Спектр действия	Суточная доза	Длительность, дни
Амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота)	G ⁻ и G ⁻ -кокки, кишечная палочка, клебсиеллы, Stf, Str и др.	20-40 мг на 1 кг 3-4 раза	10-14
Аугментин (амокс + клав)		25-50 мг на 1 кг 2 раза	10-14
Уназин (амокс + сульбактам)	То же + протей, энтеробактер, цитробактер и др.	150 мг на 1 кг 3-4 раза	10-14
Цефуроксим (зинацеф)	Кишечная и гемофильная палочки, энтеробактерии, протей, Stf, Str	30-100 мг на 1 кг 2-3 раза	7-10
Цефтазидим (фортум)		100 мг на 1 кг 2-3 раза	7-10
Амикацин	То же + клебсиеллы, синегнойная палочка, цитробактер	10-15 мг на 1 кг 2-3 раза	5-7
Тобрамицин		3-5 мг на 1 кг 3 раза	5-7
Гентамицин		5-7,5 мг на 1 кг 2-3 раза	5-7
Рокситромицин (рулид)	Stf, Str, микоплазма, хламидии	5-8 мг на 1 кг 2 раза ПО	7-10
Кларитромицин		7,5 мг на 1 кг 2 раза ПО	7-10

После курса антибиотиков антибактериальное лечение продолжают уроантисептиками (табл. 88). Предпочтительно следует применять не-виграмон (неграм), грамурин, пипемидиновую кислоту (палин, пимидель), нитроксолин (5-НОК), нитрофураны (левантин, фурагин и др.).

Препараты наликсицидиновой кислоты (невиграмон, неграм) вызывают бактериостатический или бактерицидный эффект (в зависимости от дозы) на грамотрицательные бактерии, связывая ионы железа, необходимые для активности ферментов микробной клетки. Препараты назначают детям только после 2 лет, и их нельзя сочетать с нитрофуранами, так как они антагонисты. Суточная доза для детей составляет 50-60 мг на 1 кг массы тела, которую распределяют на 4 приема и дают после еды. Продолжительность назначения препаратов наликсицидиновой кислоты составляет 7-10 дней.

Грамурин является производным оксолиновой кислоты, действует бактерицидно на грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы благодаря блокированию процессов образования ДНК и некото-

Уросептики, применяемые для лечения пиелонефрита у детей

Уросептик	Спектр действия	Суточная доза	Длительность, дни
Наликсидиновая кислота (невиграмон)	Энтеробактерии. Не активен в отношении синегнойной палочки и Г ⁺ -кокков	50—60 мг на 1 кг 4 раза ПО	7—10
Нитроксолин 5-НОК Грамурин	Кишечная палочка, протей, Stf	200—400 мг в сутки 4 раза ПО	7—10
Нитрофурантоин (фурагин, левантин)	Кишечная палочка, энтерококки, протей, клебсиеллы, Stf, Str	5—7 мг на 1 кг 4 раза ПО	7—10
Пипемидиновая кислота (палин)	То же + синегнойная палочка	15 мг на 1 кг 2 раза ПО	7—10
Офлоксацин (таривид)	Г ⁻ и Г ⁺ -микроорганизмы, микопlasма, хламидии	200—400 мг в сутки 2 раза ПО (>12 лет)	7—10
Ципрофлоксацин (ципробай)		7,5 мг на 1 кг ПО 5 мг на 1 кг ВВ 2 раза	5—7

Примечание. ПО — перорально

рых оксиредуктаз. Препарат детям от 2 до 12 лет назначают по 1 таблетке (0,25 г) 3 раза в сутки, а детям старше 12 лет — по 2 таблетки 3 раза в сутки непосредственно после еды. Указанные дозы могут назначаться более точно с учетом возраста и массы тела. Суточная доза составляет 20—30 мг на 1 кг массы тела; длительность лечения — 7—10 дней.

Пипемидиновая кислота (палин, пимидель) оказывает бактерицидное действие на большинство грамотрицательных бактерий и на стафилококки. При этом препарат селективно блокирует появление бактериальной ДНК. Препарат назначают детям коротким курсом 3—7 дней по 0,2 г (1 капсула) 2 раза в сутки (утром и вечером).

Нитроксолин (5-НОК) обладает бактерицидным действием широкого спектра, охватывающим большинство грамотрицательных и грамположительных бактерий. Бактерицидное действие препарата обусловлено нарушением активности ферментных систем, активируемых ионами железа, так как образует с ними неактивные комплексы. Нитроксолин детям до 5 лет назначают в суточной дозе — 200 мг, а старше 5 лет — 300—400 мг, распределяя ее на 4 приема после еды.

Нитрофураны (левантин, фурагин и др.) имеют бактерицидный эффект на большинство грамотрицательных и грамположительных бакте-

рий, угнетая активность ферментов дыхательной цепи и цикла трикарбонных кислот, приводя к разрушению микробной стенки. Суточная доза нитрофуранов составляет 4—5 мг на 1 кг массы тела, которую делят на 4 приема после еды. Длительность назначения нитрофуранов обычно составляет 7—14 дней.

Препаратом резерва является офлоксацин (таривид). Препарат обладает широким спектром бактерицидного действия, включая грамотрицательные и грамположительные бактерии, хламидии, микоплазмы. Таривид представляет собой 4-хинолон, и механизм его действия реализуется за счет подавления активности бактериального фермента ДНК-гиразы, вызывающего «сверхспирализацию» тяжелой ДНК и стабильность, что дестабилизирует бактериальную хромосому, убивая бактерии. Детям таривид назначают только при неэффективности других уроантисептиков. Суточная доза составляет 200—400 мг (по 1/2—1 таблетке) 2 раза в сутки. Препарат принимают натощак или во время еды с небольшим количеством жидкости.

Бисептол (триметоприм-сульфаметоксазол) рекомендуется применять только в качестве средства противорецидивного лечения при латентном течении пиелонефрита и отсутствии обструкции в органах мочевой системы.

При максимальной активности воспалительного процесса используют сочетанное применение антибиотиков и уроантисептиков.

Средства патогенетической терапии назначают с учетом ведущих механизмов патогенеза пиелонефрита у детей. Поэтому комплексная патогенетическая терапия детей, больных пиелонефритом, должна включать препараты, обладающие противовоспалительными, антирадикальными и антиоксидантными свойствами, нормализующими микроциркуляцию и иммуногомеостаз.

Для усиления эффекта антибактериальной терапии следует назначать их в комбинации с противовоспалительными препаратами, которые являются средствами патогенетической терапии. Рекомендуется применять ортофен, вольтарен, пиримидант, сургам. Указанные препараты относятся к группе нестероидных противовоспалительных средств. Их противовоспалительный эффект связан с угнетением активности простагландинсинтазы и блокированием синтеза простагландинов, уменьшением образования лейкотриенов, с антикининазной активностью, угнетением хемотаксиса нейтрофилов и снижением их способности к фагоцитозу. Ортофен (вольтарен) детям до 6-летнего возраста назначают по 25 мг 2 раза в сутки, а детям старше 6 лет — по 2—3 мг на 1 кг массы тела в 2—3 приема. Противовоспалительные препараты применяют в течение 10—14 суток.

Применение индометацина (метиндола) в комплексном лечении детей, больных пиелонефритом, не рекомендуется, поскольку при его использовании может уменьшаться кровоснабжение почек, снижаться клубочковая фильтрация, наблюдаться задержка воды и солей, некроз почечных сосочков.

В активной стадии пиелонефрита, как известно, происходит интенсивная активация реакций свободнорадикального окисления. При этом

нарушение функциональной активности различных клеток организма, в том числе иммунокомпетентных, обусловлено интенсификацией реакций свободнорадикального окисления, приводящих к изменению липидного, фосфолипидного и жирнокислотного спектра клеточных мембран, угнетению окислительного фосфорилирования и снижению энергетического потенциала. В связи с этим рекомендуется применять для лечения пиелонефрита препараты, обладающие антиоксидантной и антирадикальной активностью.

С целью подавления реакций свободнорадикального окисления детям с активной стадией пиелонефрита назначают унитиол, токоферола ацетат, галаскорбин. Вначале рекомендуется применять унитиол. Его вводят внутримышечно 1 раз в сутки из расчета 0,1 мл на 1 кг массы тела в течение 7—10 дней. Унитиол является донатором сульфгидрильных групп и тем самым обладает антиоксидантным эффектом.

После курса введения унитиола показано использование токоферола ацетата, который применяют преимущественно перорально в дозе 10—15 мг в сутки в течение 10—14 дней. Токоферола ацетат обладает антиоксидантной активностью, сдерживает свободнорадикальное окисление и препятствует накоплению перекисей липидов, обладает антипростагландиновым эффектом.

Галаскорбин назначают перорально детям до 7 лет по 0,25 г, а детям 7—15 лет — по 0,5 г три раза в сутки на протяжении двух недель.

Учитывая важную роль нарушения почечного кровотока и микроциркуляторного русла в генезе пиелонефрита, в комплекс лечения включают препараты, корригирующие нарушение микроциркуляции и кровообращения в почке. С этой целью рекомендуется использовать трентал (пентоксифиллин), который улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, снижает агрегацию тромбоцитов, увеличивает эластичность эритроцитов, значительно уменьшает выраженность гипоксии в пораженной ткани почек. Трентал детям старше года назначают по 1 драже (100 мг пентоксифиллина) 2 раза в сутки, а детям первого года жизни — по 1/2 драже 2 раза в сутки в течение 10—14 дней.

Вместо трентала можно назначать циннаризин (стугерон), который, помимо улучшения микроциркуляции, обладает антикомплемментарной активностью.

Важным аспектом комплексного патогенетического лечения пиелонефрита у детей является проведение иммунокоррекции. Для иммуномодуляции у больных с хроническим пиелонефритом рекомендуется использовать левамизол и тимоген (тималин, тактивин). Левамизол (декарис) обладает иммуномодулирующими свойствами, восстанавливая Т-клеточный дефицит в иммунной системе. Препарат увеличивает количество иммунокомпетентных Т-лимфоцитов и усиливает их функциональную активность, особенно потенцирует активность Т-лимфоцитов-супрессоров и естественную киллерную способность лимфоцитов. Его назначают перорально 2 раза в неделю с интервалом три дня по 2—2,5 мг на 1 кг массы тела однократно на ночь в течение 3—4 недель. При такой схеме применения левамизола каких-либо побочных эффектов не наблюдается. Следует, однако, помнить, что при наличии лейко- и лимфопении применение левамизола противопоказано.

В настоящее время более эффективным является применение иммуномодулятора тимогена, который представляет собой синтетический пептид-глутамил-триптофан, идентичный по структуре иммуноактивному дипептиду, выделенному из препарата тимуса (тималина) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Тимоген модулирует показатели Т- и В-звеньев иммунной системы и неспецифической резистентности при иммунодефицитных состояниях и не оказывает достоверного влияния на субпопуляции лимфоцитов у здоровых лиц. Он восстанавливает соотношение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, индуцирует дифференцировку Т-лимфоцитов, повышает продукцию специфических антител. Его назначают внутримышечно или интраназально детям в возрасте 3—6 лет по 20—30 мкг, старше 7 лет — по 50 мкг в течение 3—10 дней в зависимости от степени выраженности иммунодефицита у больных пиелонефритом. При этом препарат не вызывает каких-либо побочных реакций или осложнений.

В качестве иммуномодулирующих препаратов можно использовать также тималин или тактивин.

С целью иммунокоррекции используют препараты, активирующие обмен и стабилизирующие мембраны, что способствует нормализации параметров, характеризующих состояние иммунной системы. С этой целью рекомендуется применять рибоксин, который является аналогом эндогенного метаболита, утилизируемого в процессе синтеза адениловых нуклеотидов. Он повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, повышает энергетический потенциал клеток, увеличивая уровень АТФ, улучшает кровоснабжение тканей. Его назначают детям в возрасте 7—15 лет по 1 таблетке (0,2 г) 3 раза в сутки. Продолжительность лечения рибоксином составляет 2—3 недели. Вместо рибоксина можно использовать фосфаден, который действует практически аналогичным образом.

В первые дни заболевания (1-я неделя) в комплексном лечении рекомендуется применять быстродействующие диуретики (фуросемид, лазикс, верошпирон), поскольку они способствуют усилению не только диуреза, но и почечного кровотока (на 20—25%), обеспечивают достаточную элиминацию микроорганизмов и продуктов воспаления из терминальных отделов нефрона и уменьшают отечность интерстициальной ткани почек. Указанные препараты используют в соответствующих возрастных дозах. При этом увеличивается прием жидкости.

При наличии признаков склерозирования паренхимы почек необходимо включить в комплекс лечения препараты с антисклеротическим действием (делагил, хлорохин). Препараты принимают 1 раз в сутки (после ужина). Детям до 6 лет назначают по 1/4 таблетки (0,25 г), от 6 до 10 лет — по 1/2, старше 10 лет — по 1 таблетке. Длительность лечения составляет 4—6 недель.

После ликвидации признаков активности воспалительного процесса в почках рекомендуется применение фитотерапии. Применение лекарственных трав особенно эффективно при хроническом течении пиелонефрита. Их следует использовать между курсами антибактериальной терапии. Наиболее эффективными являются следующие сборы: сбор

№ 1 — зверобой, лист брусники, крапива, кукурузные рыльца; сбор № 2 — лист толокнянки, почечный чай, плоды шиповника, спорыш; сбор № 3 — хвощ полевой, березовые почки, корень солодки, тысячелистник; сбор № 4 — плоды можжевельника, листья шалфея, цветы ромашки, трава золототысячника.

Указанные сборы готовят следующим образом; 1 столовую ложку приведенных сборов (компоненты смешивают в равных частях) настаивают на стакане кипяченой воды в течение 35—45 мин, процеживают и доливают до 200 мл кипяченой воды. Принимают по 1/4—1/3—1/2 стакана (в зависимости от возраста) 3 раза в сутки перед едой.

При обнаружении у больного пиелонефритом обструктивных нарушений со стороны мочевой системы ребенок нуждается в консультации детского уролога и лечения в специализированном урологическом отделении. Наличие дисметаболических нарушений у больных пиелонефритом требует соответствующей коррекции терапевтической тактики.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ. Больные пиелонефритом после комплексного клиничко-лабораторного обследования и лечения в стационаре поступают под диспансерное наблюдение участкового врача-педиатра. Больным пиелонефритом необходимо регулярно (ежемесячно, а также на фоне интеркуррентного заболевания) контролировать анализы мочи, обязательно (1 раз в 6 месяцев) проводить бактериологическое исследование мочи и проводить противорецидивное лечение. Диспансерное наблюдение проводят в течение 5 лет, и при отсутствии обострений и стойкой клиничко-лабораторной ремиссии за этот период больные снимаются с учета. Профилактические прививки противопоказаны в течение всего периода диспансерного наблюдения, но могут проводиться по эпидемиологическим показаниям с учетом активности почечного процесса.

ЦИСТИТ

Цистит — воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря, у детей встречается часто и нередко является причиной инфицирования верхних мочевых путей, а также часто ведет к недержанию (непроизвольное мочеиспускание без позыва) и неудержанию (непроизвольное мочеиспускание в результате императивного, неудержимого позыва) мочи.

Цистит составляет до 30% случаев всей урологической патологии в детском возрасте. В 85% случаев заболевание диагностируется у детей в возрасте 4—12 лет. Данная патология встречается у детей обоего пола, но в 5 раз чаще страдают им девочки дошкольного и младшего школьного возраста. Сравнительно высокая частота циститов у девочек обусловлена: 1) анатомо-физиологическими особенностями мочеиспускательного канала (близость к естественным резервуарам инфекции — анус, влагалище; короткая уретра); 2) гинекологическими заболеваниями (вульвиты, вульвовагиниты, обусловленные гормональными и иммунологическими нарушениями у растущего женского организма).

ЭТИОЛОГИЯ. Чаще всего возникновение цистита связано с инфекцией. Ведущая этиологическая роль при циститах принадлежит бактериям. Так, наиболее часто высеваемым возбудителем является кишечная палочка. Она выделяется в 50—60% случаев, а *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* — соответственно в 10% случаев. У 10% детей с циститами диагностически значимой бактериурии не отмечается. В последние годы признается роль микробных ассоциаций (кишечная палочка + стрептококк фекальный, кишечная палочка + стафилококк эпидермальный и др.). Дискутабельным является вопрос о значении вирусов в этиологии циститов (геморрагический цистит аденовирусной, герпетической, парагриппозной этиологии). Считают, что вирусы служат предрасполагающим фактором к микроциркуляторным нарушениям с последующим развитием бактериального воспаления.

Значительно реже причиной возникновения цистита являются микоплазмы, хламидии, грибы, трихомонады и другие микроорганизмы. Однако получены достоверные данные о возможной этиологической роли *Chlamidia trachomatis* в развитии циститов у детей (бытовой путь при несоблюдении гигиенических норм, наличии больных хламидиозом в семье, посещении бассейнов, саун). В ряде случаев циститы обусловлены микоплазменной инфекцией. Однако необходимо отметить, что «хламидийные» и «микоплазменные» циститы, как правило, сочетаются с бактериальной флорой. У детей с иммунодефицитными состояниями, длительно получавших антибактериальную терапию, с врожденными аномалиями мочевой системы, у тяжелых послеоперационных больных могут наблюдаться «микозные» циститы.

Специфические циститы туберкулезной, гонорейной и трихомонадной этиологии более характерны для взрослого контингента больных.

В возникновении цистита определенную роль могут играть некоторые лекарственные препараты, оказывающие раздражающее действие на слизистую оболочку мочевого пузыря, например, уротропин, сульфаниламиды, циклофосфамид и др. Доказана возможность развития небактериального цистита аллергического происхождения на фоне экссудативного диатеза. При этом мочевой пузырь выступает «шоковым» органом, и в стенке мочевого пузыря образуется эозинофильный инфильтрат. Немаловажное значение в генезе циститов у детей имеют и такие факторы, как обменные нарушения (оксалатно-кальциевая, уратная, фосфатная кристаллурия), воздействие радиации, а также токсических, химических, физических (охлаждение, травма) факторов.

ПАТОГЕНЕЗ. Нельзя считать окончательно установленным. Для возникновения цистита необходимы предрасполагающие факторы, поскольку слизистая оболочка мочевого пузыря обладает достаточно высокой устойчивостью к инфекции. Эта устойчивость связана с естественной бактерицидностью (секреторный иммуноглобулин А, лизоцим, интерферон и др.), антиадгезивными факторами, эффектом вымывания бактерий при мочеиспускании и др.

Нарушение этих факторов способствует размножению бактерий и развитию воспаления.

Для развития воспалительного процесса в мочевом пузыре имеют значение: вид возбудителя; его вирулентность; наличие фимбрий, склонность к адгезии.

Для возникновения цистита недостаточно присутствия микробов, необходимо наличие структурных, морфологических и функциональных изменений со стороны мочевого пузыря. Предрасполагающими факторами в развитии циститов у детей чаще всего выступают аномалии шейки мочевого пузыря, стриктура мочеиспускательного канала, аномалии пузырно-уретрального сегмента, дивертикул мочевого пузыря, нейрогенный мочевой пузырь, которые способствуют нарушению уродинамики и возникновению воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря.

Большое значение в патогенезе циститов имеет пиелонефрит. Считают, что цистит лишь в 1,9% наблюдений не сопровождается пиелонефритом.

Кроме того, функциональная неполноценность иннервации мочевого пузыря, неправильные (некоординированные), произвольные спастические сокращения его мышечной оболочки, анатомо-физиологические особенности, снижение общей реактивности также способствуют развитию цистита. Указанные предрасполагающие факторы создают условия для прикрепления микроорганизмов к микроворсинкам или микрогребням уротелия с последующим развитием воспалительного процесса.

Таким образом, бактериальная обсемененность мочевого пузыря является только предпосылкой к воспалению. Реализация же воспаления происходит при нарушении структуры и функции мочевого пузыря.

Морфологически при остром катаральном цистите наблюдается расширение капилляров и отек стромы. Эпителиальный слой чаще не изменен. Имеются клеточные инфильтраты, которые содержат моно- или полинуклеарные лейкоциты. Поражение подслизистой основы (отек, утолщение, образование инфильтратов) наблюдается только при вялом течении острого цистита. При хроническом цистите наблюдается утолщенный пролиферирующий эпителий, который в некоторых участках десквамирован. Слизистая оболочка и подслизистая основа отечны и полнокровны, содержат периваскулярные инфильтраты. В последующем при длительном течении происходит развитие фиброзно измененной интерстициальной соединительной ткани на фоне деструкции, атрофии и нарушения гистоархитектоники неисчерченных мышечных волокон.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Единой общепринятой классификации цистита у детей не существует. Большинство исследователей разделяют циститы по патогенетическому принципу на первичные, развившиеся в первоначально здоровом органе, и вторичные, то есть воспалительные процессы, осложняющие ранее существовавшие заболевания или аномалии развития мочевого пузыря и гениталий. В зависимости от особенностей течения различают острый и хронический цистит. При острых циститах воспалительный процесс ограничивается слизистой оболочкой и подслизистым слоем и морфологически характеризуется катаральными и геморрагическими изменениями. При хронических ци-

ститах отмечаются более глубокие структурные изменения стенки мочевого пузыря с вовлечением мышечного слоя (гранулярный, буллезный, флегмонозный, некротический и др.). Течение хронических циститов может быть латентное и рецидивирующее. Необходимо отметить, что при хроническом цистите патологический процесс может иметь диффузный и ограниченный характер (тригонит, шеечный цистит и др.).

В зависимости от характера и глубины морфологических изменений циститы подразделяют на катаральный, геморрагический, гранулярный, фибринозный, гангренозный, язвенно-некротический.

По этиологическим признакам циститы делятся на бактериальные, вирусные, лекарственные, лучевые, токсические, химические, термические, алиментарные, послеоперационные.

Наиболее удачной является классификация циститов, предложенная А.В. Люлько (1983), которая представлена в таблице 89.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Диагноз цистита устанавливают на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования. Для диагностики цистита большое значение имеет: уточнение жалоб больного; изучение анамнеза заболевания и жизни, включая данные родословной; характер мочевого синдрома; данные рентгеноурологического исследования; цистоскопическое исследование; исследование уродинамики нижних мочевых путей (урофлоуметрия, цистометрия и др.).

Клинические проявления цистита зависят от формы и характера течения заболевания. Острый цистит, как правило, начинается с расстройства мочеиспускания. Появляются императивные позывы к мочеиспусканию каждые 10—20—30 мин. Частота мочеиспускания зависит от

Таблица 89

Классификация циститов у детей (А.В. Люлько, 1983)

По форме	По течению	По характеру изменений слизистой	По распространенности	По осложнению
Первичный	Острый	Катаральный	Очаговый:	Без осложнений
Вторичный	Хронический:	Буллезный	шеечный	С осложнениями:
	латентный	Гранулярный	тригонит	ПМР
	рецидивирующий	Буллезно-фибриозный	Диффузный	Пиелонефрит
		Геморрагический		Стеноз уретры
		Флегмонозный		Склероз шейки мочевого пузыря
		Гангренозный		Уретрит
		Некротический		Парацистит
		Инкрустирующий		Перитонит
		Интерстициальный		
		Полипозный		

тяжести воспалительного процесса. Дети старшего возраста отмечают боли внизу живота, в надлобковой области с иррадиацией в промежность, усиливающиеся при пальпации и наполнении мочевого пузыря. Интенсивность болевого синдрома пропорциональна распространенности воспалительного процесса (боли сильнее при вовлечении треугольника Льете). Часто отмечаются боли в конце акта мочеиспускания. Дети раннего возраста становятся беспокойными перед мочеиспусканием, плачут, сучат ножками. Расстройства мочеиспускания при остром цистите объясняются повышением рефлекторной возбудимости мочевого пузыря, сдавлением нервных окончаний. Иногда отмечается недержание мочи. У детей раннего возраста вследствие спазма наружного уретрального сфинктера и мышц тазового дна наблюдается рефлекторная задержка мочеиспускания, нередко ошибочно принимаемая врачами за острую почечную недостаточность (ОПН). В таких ситуациях исключить ОПН помогает отсутствие нарушений азотовыделительной функции почек. Иногда при остром цистите при сокращении детрузора выделяются капельки свежей крови — «терминальная» гематурия. Общее состояние при цистите у детей старшего возраста нарушается незначительно. Как правило, отсутствуют признаки интоксикации и повышение температуры (обычно не выше 38° С), что обусловлено особенностями кровоснабжения слизистого и подслизистого слоев мочевого пузыря. Эти особенности препятствуют поступлению продуктов воспаления в кровоток.

Ограниченные возможности к локализации инфекционного процесса у детей раннего возраста predisполагают к распространению микробно-воспалительного процесса на верхние мочевые пути и появлению общих симптомов (токсикоз, лихорадка).

Клиника хронического цистита зависит от наличия или отсутствия осложнений и характеризуется поллакиурией, энурезом, неудержанием мочи. Указанные клинические проявления должны настораживать врача в плане дисфункции мочевого пузыря и являться поводом для углубленного обследования. Другой кардинальный признак хронического цистита — «неуправляемая», упорная лейкоцитурия, когда она появляется вскоре (иногда через несколько дней) после отмены уросептиков. При неосложненном цистите островоспалительные изменения со стороны крови встречаются очень редко (в основном у детей раннего возраста). При осложненном цистите изменения со стороны крови зависят от характера осложнения.

Мочевой синдром характеризуется выраженной лейкоцитурией, нейтрофильного типа, значительной бактериурией, как правило, более 100 тыс. микробных тел в 1 мл, эритроцитурией (свежие эритроциты), незначительной протеинурией, обусловленной наличием клеточных элементов крови (до 0,99 г/л). При сочетании с пиелонефритом выраженность протеинурии зависит от степени поражения тубулярного эпителия. Характерным для цистита является большое количество слизи. В ряде случаев для уточнения источника лейкоцитурии проводится двухстаканная проба, определение «активных» лейкоцитов и «бактерий, покрытых антителами».

Изменения гематологических показателей не характерны для цистита. Иногда обнаруживается умеренный лейкоцитоз и нейтрофильный

сдвиг влево, ускорение СОЭ (в пределах 15—20 мм/ч). Биохимические и иммунологические показатели периферической крови соответствуют возрастной норме.

Данные экскреторной урографии и функционального исследования почек не позволяют выявить каких-либо отклонений от нормы. При микционной цистоуретрографии удается выявить трабекулярность и фестончатость стенки мочевого пузыря, а также различные аномалии, способствующие развитию цистита.

Наиболее информативным методом исследования является цистоскопия, которая противопоказана при остром цистите и имеет ведущее значение при хроническом цистите. Данное исследование необходимо проводить в период стихания воспалительного процесса или в период ремиссии. Детям раннего возраста цистоскопию проводят под наркозом. Цистоскопическая картина характеризуется полиморфностью, но наиболее часто выявляется гиперемия и отечность слизистой оболочки, кровоизлияния или эрозии, иногда — фиброзно-гнойные пленки.

В острый период цистита функциональные исследования мочевого пузыря не проводятся. При хроническом воспалении для исключения нейрогенной дисфункции как причины развития цистита или его рецидивирования целесообразно проведение урофлоуметрии, прямой цистометрии, ректоманометрии. Данные исследования позволяют уточнить такие гидродинамические параметры, как внутрипузырное давление,; объемная скорость потока, давление и сила струи мочи.

Таким образом, отмеченные клинико-лабораторные особенности течения цистита являются теми дифференциально-диагностическими критериями, которые позволяют провести дифференциальную диагностику между циститом и пиелонефритом.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Дифференциальный диагноз следует проводить с острым аппендицитом (при атипичном расположении аппендикулярного отростка) и парапроктитом. При этих состояниях возможна картина реактивного цистита с минимальными изменениями в анализах мочи. В редких случаях, особенно при внезапно появившейся макрогематурии, дифференциальный диагноз проводят с опухолью мочевого пузыря. В постановке диагноза помогает ультразвуковое исследование мочевого пузыря, экскреторная урография и цистоскопия.

Особые трудности представляет проведение дифференциального диагноза хронического цистита с пиелонефритом. При неосложненном цистите отсутствуют лихорадка, боли в поясничной области, симптомы интоксикации и нарушения функции канальцев. Обнаружение в моче «бактерий, покрытых антителами», подтверждает диагноз пиелонефрита. Тест считается положительным, если при просмотре 20 полей зрения находят хотя бы две специфические светящиеся бактерии.

ЛЕЧЕНИЕ. Должно быть комплексным, индивидуальным, этиопатогенетически обоснованным и предусматривать общее и местное воздействие. Терапия должна быть направлена на: устранение болевого

синдрома; нормализацию расстройств мочеиспускания; ликвидацию возбудителя и воспаления.

В первые дни острого или обострения хронического цистита показан постельный режим. Рекомендуется молочно-растительная диета. Пища не должна быть раздражающей, целесообразно исключить все острые, пряные блюда и специи. Показаны молочно-растительные продукты, фрукты, богатые витаминами. Питьевой режим обычно определяется потребностью больного. Однако при остром цистите лучше рекомендовать обильное питье (слабощелочные минеральные воды, морсы, слабokonцентрированные компоты) после снятия болевого синдрома. Увеличение диуреза уменьшает раздражающее действие мочи на воспаленную слизистую оболочку, способствует вымыванию продуктов воспаления из мочевого пузыря. Прием минеральной воды (Миргородской, Лужанской и др.), являющейся источником таких микроэлементов, как бром, йод, барий, кобальт, оказывает влияние на обмен веществ, слабое противовоспалительное и спазмолитическое действие, изменяет рН мочи. Вода дозируется из расчета 2—3 мл на 1 кг массы (разовая доза). В возрасте 7—8 лет обычно рекомендуется до 100—150 мл минеральной воды в сутки, для детей 9—12 лет — 150—200 мл, старше 13 лет и взрослым — 200—250 мл в сутки. Воду принимают за 1 час до еды. Рекомендуемый прием минеральной воды и обеспечивает режим «частого мочеиспускания», предотвращающий скопление «инфицированной» мочи.

Медикаментозное лечение цистита включает применение антибактериальных и уросептических средств. Необходимо подчеркнуть целесообразность использования пероральных противомикробных препаратов, выводящихся преимущественно через почки и создающих максимальную концентрацию в мочевом пузыре. По-прежнему при острых циститах сохраняет свою эффективность фурагин, который назначают из расчета 7—8 мг на 1 кг массы в сутки, равномерно, 4 раза в сутки, до 5—7 дней. Можно использовать и антибактериальные препараты. Сохраняется чувствительность микробной флоры к левомицетину. Однако следует помнить, что при его назначении необходимо учитывать преморбидный фон ребенка (не использовать при лейкопении и анемии), длительность терапии не должна превышать 3—5 дней.

Весьма перспективным препаратом для лечения острого неосложненного цистита является монурал (фосфомидин трометамол). Монурал — производное фосфомидина, открытое в 1969 году. Он имеет молекулярную структуру, полностью отличающуюся от структуры других антибиотиков. Это производное пропионовой кислоты, и его форма соответствует форме эпоксида с химическими особенностями, не наблюдаемыми обычно в фосфорорганических соединениях: прямая химическая связь между углеродом и фосфором без промежуточного кислородного мостика.

Монурал — бактериальное средство с уникальным механизмом действия, выражающимся в ингибировании одного из этапов синтеза клеточной стенки микроорганизма. Его действие обнаруживается на первом этапе биосинтеза пептидогликана, компонента клеточной стенки бактерии, путем конкуренции за счет структурной аналогии с фосфоэнальной солью пировиноградной кислоты при образовании энзима

Н-ацетеленгложоамина-3-О-энолпирувилтрансферазы, ингибируемой в форме специфической, избирательной и необходимой. Этот энзим обеспечивает включение фосфоэнолпирувата в уридинфосфат-М-ацетилмураминовую кислоту. Монурал лизирует бактерии и тем самым подавляет их размножение.

Фосфомицин трометамол обладает широким антимикробным спектром действия в отношении почти всех грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Препарат активен также в отношении грамположительных бактерий, стафилококков (золотистого, эпидермального) и стрептококков (сапрофитного, фекального). Высока эффективность монурала в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазу и устойчивых к другим антибиотикам. Ввиду его особенного механизма действия отсутствует перекрестная резистентность. Отличительным свойством монурала является его антиадгезивная способность, что особенно важно при «инфицированное™» *E.coli*. Препарат действует более активно, нежели котримоксозол и норфлоксацин, на 3 вида бактерий, часто вызывающих инфекции нижних мочевых путей — *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*.

Монурал рекомендуется детям с годовалого возраста — по 2 г, взрослым — по 3, предварительно растворив в воде, 1 раз в сутки в течение 1-2 дней.

Антибактериальная терапия хронического цистита проводится длительно, до полной нормализации мочевого синдрома и исчезновения бактериурии. Предпочтение следует отдать аминогликозидам (гентамицин, бруламицин и др.) и цефалоспорином (цефамизин, цефалексин и др.), которые оказывают бактерицидное действие на грамотрицательную и грамположительную микрофлору. Препараты вводят парентерально в соответствующих возрастных дозах. Продолжительность применения антибиотиков — 10—14 дней. В последующем антибактериальную терапию продолжают уросептиками (невиграмон, нитроксолин, грамурин, палин, нитрофураны и др.). Продолжительность их назначения составляет 2—3 недели.

В ряде случаев целесообразно продолжительное назначение фурагина в поддерживающей дозе ($1/2$ — $1/4$ среднесуточной дозы, равномерно, по 2—4—6 недель, один раз на ночь). Поскольку для метаболизма фурагина требуется повышенное количество витамина B_6 , целесообразно его применение в течение 2—4 недель. В ряде зарубежных клиник рекомендуют длительное, в течение нескольких месяцев, применение котримоксозола из расчета 2 мг на 1 кг массы тела по триметоприму. Однако вряд ли такое длительное использование сульфаниламидных препаратов является оправданным, так как они сами по себе могут оказывать повреждающее воздействие на печень, кровь, интерстициальную ткань почек, особенно при приеме «кислой» пищи.

Одним из основных методов лечения хронического цистита является местное. При катаральном и геморрагическом цистите инсталляции проводят раствором фурацилина с последующим введением масел облепихи или шиповника, обладающих регенераторным действием. Можно использовать 5%-й раствор синтомициновой эмульсии. Объем инстил-

ляций обычно не превышает 15—20 мл, длительность курса лечения составляет 8—10 процедур. Инстилляций лучше всего проводить утром, после акта мочеиспускания. Ребенок должен после этой процедуры лежать в течение 1 часа с приподнятым ножным концом кровати и не мочиться в течение 2 часов.

При буллезных и гранулярных циститах нецелесообразно начинать с инстилляций «прижигающими» растворами, так как они вызывают «ожог» с образованием струпа, под которым происходит «замуровывание» инфекции. В этих случаях лечение необходимо начинать с применения инстилляций антибиотиков с учетом чувствительности флоры к ним (аминогликозиды, димексид, салафур, 0,02%-й водный раствор хлоргексидина и др.).

Обычно проводится 4—5 инстилляций антибиотиков. При гранулярном цистите в дальнейшем проводят инстилляций 2%-м раствором колларгола, 0,25%-м раствором нитрата серебра и т.д. При буллезном цистите азотнокислое серебро применяют в возрастающей дозировке (1:20 000; 1:10000; 1:5000; 1:1000; 1:500) и далее в этой концентрации до 10—15 дней. Азотнокислое серебро и колларгол оказывают прижигающее действие, улучшают микроциркуляцию слизистого и подслизистого слоев мочевого пузыря. При буллезном цистите показаны инстилляций линимента 10%-го дибунола, оказывающего мембраностабилизирующее и антисептическое действие за счет ингибирования синтеза РНК. Для инстилляций 10 мл 10%-го раствора дибунола смешивают с 20 мл 0,25%-го раствора новокаина и вводят 10—15 мл этой смеси в предварительно опорожненный мочевой пузырь. Инстилляций дибунола противопоказаны при наличии пузырно-лоханочных рефлюксов.

При упорном рецидивировании хронического цистита необходимо решить вопрос об использовании иммунологических препаратов, оказывающих иммуномодулирующее действие. Можно использовать препараты рекомбинантного интерферона (реаферон, виферон) — ректально, комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) — перорально, комбинацию КИП с альфа-2-интерфероном.

Особого внимания заслуживает препарат томицид — продукт жизнедеятельности непатогенного стрептококка, оказывающий бактерицидное и иммуномодулирующее действие. Томицид повышает содержание секреторного иммуноглобулина А в слизистой оболочке мочевого пузыря. Препарат безвреден и нетоксичен. Вводят по 20—40 мл внутривезикулярно в зависимости от возраста, на курс — 10—12 инстилляций.

Одновременно с инстилляциями рекомендуются микроклизмы теплых растворов эвкалипта и ромашки через день. Это способствует улучшению микроциркуляции в органах малого таза.

Важным методом лечения хронического цистита является физиотерапевтический. Так, при очаговом цистите целесообразно использовать токи надтональной частоты. При гранулярных и буллезных циститах применяется электрофорез 2%-го раствора хлористого кальция, лидазы, террилитина, оказывающего протеолитическое действие. При гранулярном цистите с 3—4-летнего возраста можно использовать электрическое поле сверхвысокой частоты (проникает на глубину 2—3 см). Рекомендуются

ются также инстилляцией антибактериальных препаратов с токами надтональной частоты. В ряде случаев эффективна пеллоидотерапия (аппликации в виде трусов озокерита или парафина, 8—10 процедур, чередующихся с инсталляциями).

При буллезном цистите рекомендуется цинк-электрофорез, электрофорез с 1%-м фурагином или фурадоном, инстилляцией лечебных препаратов в сочетании с гальваническим током или ультразвуком, что повышает терапевтический эффект.

Существует метод использования внутритканевого электрофореза антибиотика на фоне усиления микроциркуляции стенки мочевого пузыря, а также внутривезикулярного введения растворов антисептиков азотно-кислого серебра, эктерицида, колларгола.

Поскольку одной из главных причин развития хронического цистита является нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, лечению последней отводится важное значение. Так, при гипорефлекторном мочевом пузыре назначают курс электрофореза с атропином, синусоидально-модулирующие токи, оказывающие стимулирующее действие. При гиперрефлекторном мочевом пузыре рекомендуют те же синусоидально-модулирующие токи, но по «расслабляющей» методике — диадинамические токи по Кузнецовой, электрофорез на область мочевого пузыря 0,33%-го раствора ацетилсалициловой кислоты на 30%-м растворе димексида (в разведении 1:3) с целью ингибирования синтеза простагландинов и устранения гиперрефлекторности.

При болевых ощущениях применяют болеутоляющие и спазмолитические препараты (баралгин, препараты анестезина или красавки в ректальных свечах, но-шпа и др.), а также тепловые процедуры (сидячие тепловые ванны с отваром ромашки или череды, грелку на низ живота).

Физиотерапевтическое лечение рекомендуется повторять каждые 3—4 месяца.

Обязательно назначается фитотерапия с применением растительных диуретиков и антисептиков (полевой хвощ, ягоды можжевельника, листья брусники, толокнянки, зверобоя, почечный чай или лист ортосифона, корень солодки и др.) на фоне обильного питья (клюквенный морс и др.).

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

С циститом и пиелонефритом тесно патогенетически взаимосвязано у детей еще одно заболевание мочевых путей. Это инфекция нижних мочевых путей, включенная в «Международную классификацию болезней» (МКБ—10, Женева, 1995), которая является обязательной для официальной статистики в нашей стране в качестве самостоятельной нозологической формы.

Инфекция мочевых путей — это заболевание, при котором нет данных о поражении паренхимы почек, но имеются признаки транзитор-

ного воспаления нижних мочевых путей, определить локализацию которого в момент обследования не представляется возможным.

Именно такое понимание сущности инфекции мочевых путей заложено в основу рекомендаций экспертов ВОЗ. Однако в отечественной педиатрической, нефрологической и особенно урологической литературе это понятие вызывает наибольшие дискуссии и споры. Представляется, что споры в отношении правомочности диагноза «инфекция мочевых путей» не совсем обоснованы. Они связаны, прежде всего, с различиями в терминологии и особенностями контингента больных, с которыми работают педиатры, нефрологи и урологи. По-видимому, не следует обозначать группу инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, уретрит и др.) термином «инфекция мочевых путей», так как это вносит определенную терминологическую путаницу. Тем более, что в литературе нередко употребляют термин «мочевая инфекция», когда речь идет о тотальном воспалительном заболевании почек и мочевых путей.

Четкое использование терминов, их строго определенный смысл и представления, которые в них вкладываются,— это один из важных моментов правильной клинической диагностики. Отрицание существования «инфекции мочевых путей» как заболевания обусловлено тем, что урологи не работают с таким контингентом больных детей. Ведь инфекция мочевых путей возникает на фоне инфекционного заболевания, чаще всего это респираторная вирусная инфекция, острый бронхит, острая пневмония и другие, и эти больные наблюдаются врачами-педиатрами. Поэтому каждый случай лейкоцитурии и бактериурии нельзя считать уретритом, циститом или пиелонефритом, то есть иметь топический диагноз, как на этом настаивают урологи.

Вместе с тем, можно согласиться с мнением, что широкое использование диагноза «инфекция мочевых путей» не может улучшить диагностику пиелонефрита. Указанный диагноз должен быть достаточно обоснованным. И это подтверждает сопоставление удельного веса диагнозов пиелонефрита с удельным весом диагнозов «инфекция нижних мочевых путей». Выявлена следующую закономерность: при высоком удельном весе пиелонефрита в структуре болезней мочевой системы удельный вес инфекции нижних мочевых путей ниже, и наоборот.

Диагноз инфекции мочевых путей может быть установлен только в стационаре после комплексного клинико-лабораторного, рентгенорадиологического и инструментального обследований.

Клинико-лабораторными критериями инфекции мочевых путей являются: а) появление лейкоцитурии на фоне интеркуррентного заболевания, особенно при его затяжном течении (ОРЗ, ангина, бронхит, пневмония и др.); б) отсутствие симптомов интоксикации, болевого синдрома; в) наличие быстропреходящего дизурического синдрома; г) отсутствие биохимических и иммунологических сдвигов в периферической крови; д) незначительная лейкоцитурия нейтрофильного типа; е) транзиторная бактериурия менее 10 микробных тел/мл; ж) отсутствие в мочевом осадке бактерий, покрытых антителами; з) нарушения функционального состояния почек.

Для течения инфекции мочевых путей характерна быстрая (не более трех дней) нормализация анализов мочи под влиянием антибактериальной терапии.

Лечение инфекции мочевых путей направлено на терапию основного заболевания (ОРВИ, пневмония и др.), но обязательным является применение антибактериальных препаратов, которые выделяются через почки и обладают бактерицидным действием в отношении грамотрицательных микроорганизмов (гентамицин, бруламицин, амикацин и др.). Антибиотики применяют в соответствующих возрастных дозах. Продолжительность антибактериальной терапии не более 5—7 дней.

Дети, перенесшие инфекцию мочевых путей, подлежат диспансерному наблюдению в течение года с обязательным регулярным (один раз в месяц) исследованием мочи, а также на высоте интеркуррентного заболевания. При повторной инфекции мочевых путей ребенок требует тщательного клинико-инструментального обследования в условиях специализированного отделения.

ПЕРВИЧНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Гломерулонефрит — это приобретенное заболевание организма, в основе которого лежит иммунное воспаление и преимущественное поражение клубочков почек. При этом заболевании в патологический процесс последовательно вовлекаются и другие структуры почечной ткани, многие органы и системы организма, нарушаются практически все виды обмена веществ.

Термин «гломерулонефрит» объединяет гетерогенную группу родственных по этиологии и патогенезу заболеваний. В частности, в настоящее время выделяют первичный гломерулонефрит, который развивается при непосредственном воздействии этиологического фактора на почечную ткань, и вторичный гломерулонефрит, возникающий на фоне системных заболеваний соединительной ткани (системной красной волчанке, геморрагическом васкулите, узелковом периартериите и др.). Следует отметить, что понятие первичный и вторичный в данном случае употребляется не по отношению к характеристике течения, а к происхождению заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. В структуре заболеваний органов мочевой системы у детей гломерулонефрит занимает 3—4-е место, а его распространенность в популяции детского населения составляет, по усредненным данным, 0,13—0,2%. Распространенность и частота гломерулонефрита во многом зависит от возраста, условий жизни, времени года, климатогеографических особенностей, степени «готовности» (сенситизация) организма к заболеванию, а также от частоты эпидемических вспышек инфекционной патологии и некоторых других факторов.

Заболевают гломерулонефритом дети любого возраста, но значительно чаще этой патологией страдают дети в возрасте 3—12 лет. Воз-

раст начала заболевания во многом детерминирует особенности течения и прогноз. При возникновении гломерулонефрита у детей старше 10 лет значительно чаще наблюдается хронизация патологического процесса, и больные чаще оказываются резистентными к терапии глюкокортикоидами.

ЭТИОЛОГИЯ. В этиологии гломерулонефрита установлена роль бактериальных и вирусных заболеваний, которые предшествуют поражению клубочков почек. Наиболее детально исследована и доказана роль стрептококковой инфекции. Чаще всего гломерулонефрит возникает после перенесенных заболеваний стрептококковой природы (ангина, скарлатина, стрептококковая пиодермия, обострения хронического стрептококкового тонзиллита и др.). Этиологическая роль стрептококковых антигенов в генезе гломерулонефрита подтверждена частым их обнаружением у больных детей, наличием в крови стрептококковых антигенов и антител к ним (антистрептолизина-О, антигиалуронидазы, антител к М-протеину стрептококка), а также доказана в эксперименте. Установлено также, что ведущее этиологическое значение имеют бета-гемолитические стрептококки группы А, особенно типов 4, 6, 12, 18, 25, 49, которые получили название нефритогенных.

Недавно детально изучена роль стрептококкового антигена в патогенезе острого постстрептококкового гломерулонефрита. Исследовали значение стрептококкового протеина (преабсорбированный антиген), который был выделен с помощью хроматографии из нефритогенных стрептококков, в развитии заболевания. Антитела к указанному стрептококковому антигену были обнаружены у 96,8% больных острым постстрептококковым гломерулонефритом и только у 2,8% больных стрептококковой инфекцией верхних дыхательных путей и здоровых людей. Было также обнаружено, что преабсорбированный стрептококковый антиген активирует альтернативный путь активации системы комплемента, тогда как другие водорастворимые стрептококковые антигены, используемые в качестве контроля, не активировали систему комплемента. Кроме того, данный стрептококковый антиген выявляется в гломерулах в ранней стадии заболевания и способен активировать С3 и фактор В, что подтверждает его ведущую роль в патогенезе острого постстрептококкового гломерулонефрита путем активации системы комплемента *in situ*.

Кроме стрептококковых антигенов, в развитии заболевания могут иметь значение и другие бактериальные антигены, например стафилококка.

Довольно часто причиной гломерулонефрита является вирусная инфекция. Описано много случаев возникновения гломерулонефрита после перенесенной аденовирусной, гриппозной, ЕСНО 9, Коксаки инфекции, ветряной оспы, эпидемического паротита и др. В последние годы доказана этиологическая роль HBs-антигена, который с высокой частотой обнаруживается в сыворотке крови и на базальных мембранах почечных клубочков.

Важное значение в развитии гломерулонефрита придается факторам небактериальной природы, в частности, воздействию холода, травме, чрезмерной инсоляции, повторному введению вакцин и сывороток, хи-

мических веществ и лекарственных препаратов (пенициллин, d-пеницилламин и др.).

ПАТОГЕНЕЗ. Возникновение первичного гломерулонефрита есть результат взаимодействия средовых и генетических факторов. Многочисленными исследованиями с использованием современных методов иммуногенетики показано преобладание антигенов В8, В12, В35, DR2 системы **HLA** у больных первичным гломерулонефритом, что подтверждает наследственную предрасположенность к развитию заболевания. С указанными HLA-антигенами связывают повышенную готовность к образованию иммунных комплексов антиген—антитело, недостаточную функциональную активность макрофагов в отношении их элиминации, а также определенную чувствительность к нефритогенным штаммам стрептококка.

Успехи в области фундаментальной иммунологии позволили понять многие звенья патогенеза гломерулонефрита. В настоящее время общепризнано, что в основе заболевания лежат иммунопатологические реакции. Патогенез гломерулонефрита довольно сложен. В его развитии выделяют два основных патогенетических механизма: иммунокомплексный и аутоиммунный, которые имеют существенное различие на этапе инициации патологического процесса, но эффекторное (повреждающее) звено является общим (*рис. 71*).

У 80—85% больных гломерулонефритом заболевание обусловлено иммунокомплексным механизмом с образованием иммунных комплексов антиген — антитело. К иммунокомплексным гломерулонефритам относится постстрептококковый гломерулонефрит, гломерулонефрит при малярии, гломерулонефрит, обусловленный вирусом гепатита В, идиопатические гломерулонефриты (мембранозно-пролиферативный I и II типов, IgA-нефропатия и др.).

Патогенез иммунокомплексного гломерулонефрита можно представить следующим образом. В качестве этиологического агента выступают экзогенные (бактериальные, вирусные, химические и др.) или эндогенные (ДНК и др.) антигены, которые при взаимодействии с иммунной системой организма подвергаются первичному распознаванию макрофагами. В результате этого взаимодействия макрофаги осуществляют частичный фагоцитоз антигенов и функцию неспецифического иммунологического распознавания. Макрофаги передают специфический сигнал Т-лимфоцитам-хелперам, которые обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, активно синтезирующие антитела. Синтезируемые антитела высокоспецифичны в отношении антигенов, вызвавших первичный иммунный ответ, и направлены на их обезвреживание путем образования иммунных комплексов антиген — антитело.

Иммунные комплексы могут первоначально формироваться в гемокруляционном русле и затем откладываются на стенках капилляров различных органов, в том числе и гломерулярных капилляров. Нефритогенный потенциал и отложение циркулирующих иммунных комплексов на базальных мембранах гломерул предопределяются их размерами (ма-

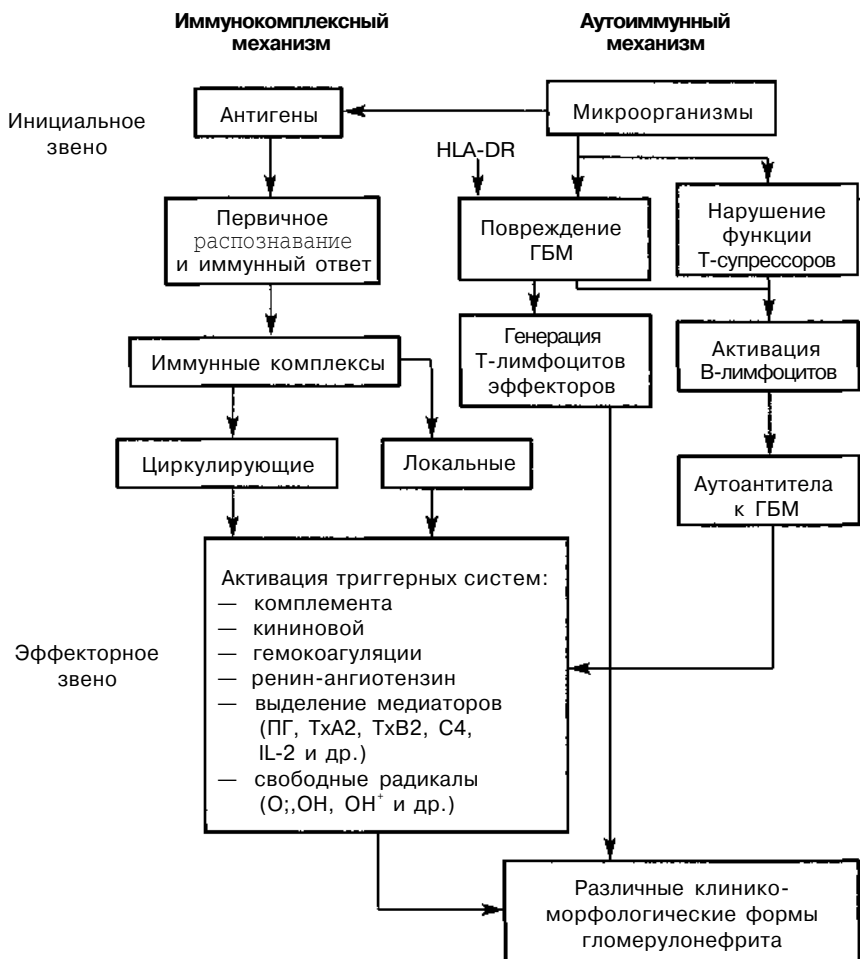


Рис. 71. Основные патогенетические механизмы развития гломерулонефрита

лые комплексы более патогенны и легче откладываются), избытком антигена в их составе, а также электрическим зарядом как базальной мембраны, так и самих иммунных комплексов (рис. 72).

При некоторых клино-морфологических формах гломерулонефрита (нефрит Хейманна и др.) иммунные комплексы формируются локально (in situ), непосредственно в клубочках. В качестве «ловушки» для циркулирующих антител могут выступать фиксированные собственные антигены (гликопротеидные gr-330 и gr-90 антигены) и «встроенные» антигены (ДНК, чужеродные катионизированные иммуноглобулины, бактериальные антигены, эндострептолизин и др.). В результате формирования локальных иммунных комплексов образуются субэпителиальные, субэндотелиальные и мезангиальные гранулярные депозиты.

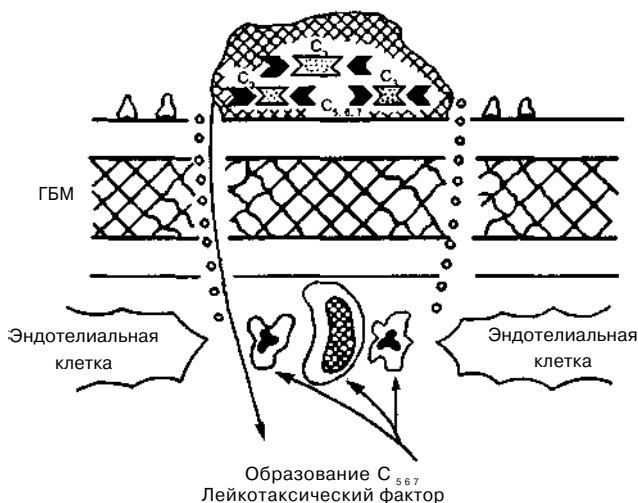


Рис. 72. Иммунопатогенез иммунокомплексного гломеруло-
нефрита с циркулирующими иммунными комплексами
(Н.А. Коровина и соавторы, 1990).

Участие лейкоцитов и изменение проницаемости
гломерулярной мембраны

В дальнейшем осажденные из сосудистого русла и сформированные *in situ* иммунные комплексы вызывают активацию триггерных гуморальных систем: комплемента, калликреин-кининовой, гемокоагуляции и фибринолиза, ренин-ангиотензиновой и др. (рис. 73). Активация системы комплемента приводит к гипокомplementемии, выделению хемотаксических факторов С3а и С5а, привлекающих в очаг повреждения лимфоциты, моноциты, полиморфонуклеары и др., образованию мембрано-атакующего комплекса С5—9, который деполимеризует белки базальной мембраны гломерул и вызывает ее лизис с ограниченными дефектами. Кроме того, в результате первичной альтерации компонентами комплемента возникает активация калликреина (фактором Хагемана ХПа) с последующим образованием активных кининов, которые вызывают контракцию эндотелиальных клеток, увеличивают проницаемость гломерулярной базальной мембраны и повышают протеинурию.

Одновременно активированный фактор Хагемана (ХПа) инициирует систему коагуляции и фибринолиза (рис. 74), что вызывает внутрисосудистую коагуляцию, образование микротромбов в капиллярах гломерул и отложение фибрина. Важным звеном патогенетической цепочки гиперкоагуляции являются лейкоциты, особенно моноциты. Они, попадая в область иммунопатологического повреждения гломерулы, способствуют резкому возрастанию локальной коагуляционной активности. Лизосомные ферменты моноцитов (протеазы, коллагеназы, гидролазы) вместе с литическим фактором комплемента деполимеризуют белки базальных мембран, нарушают их целостность, увеличивают проницаемость, спо-

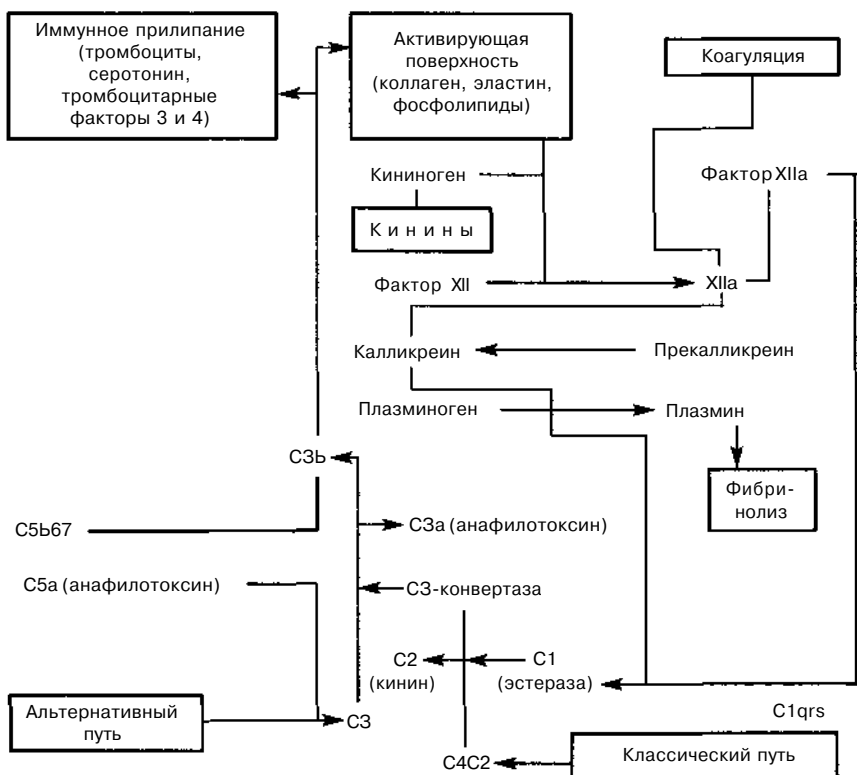


Рис. 73. Схема активации системы комплемента и калликреин-кининовой системы

способствуют образованию в них трещин. Эти механизмы облегчают образование интрагломерулярных депозитов фибрина и фибриноида. Локальная активация гемокоагуляции в клубочках — один из важных факторов в патогенезе гломерулонефрита, так как усугубляет острые воспалительные изменения и способствует хронизации почечного процесса с постепенным разрушением клубочка.

Инfiltrация клубочков и мезангия почек нейтрофильными лейкоцитами и макрофагами приводит к тому, что эти клетки под влиянием иммунных комплексов и компонентов комплемента выделяют значительное количество свободных кислородных радикалов (супероксидных анионов, перекиси водорода, гидроксильных радикалов), которые повреждают мембраны, инициируя перекисное окисление липидов и высвобождение простагландинов.

В развитии гломерулонефрита также участвуют медиаторы воспаления: лимфокины, продуцируемые Т-лимфоцитами (принимая участие в повреждении гломерул); простагландины (обуславливают снижение

Развитие гломерулонефрита по аутоиммунному механизму отличается от описанного выше только инициальным звеном, поскольку эффекторное звено патогенеза является общим для обоих механизмов. Развитие гломерулонефрита по аутоиммунному механизму связано (рис. 75):

а) с наличием общих перекрестно-реагирующих антигенов микроорганизмов (бактерий, вирусов и др.) и антигенов базальной мембраны клубочков;

б) с интенсивным появлением на базальной мембране гломерул антигенов главного комплекса гистосовместимости (в частности, HLA-DR2 и DR3 антигенов);

в) с повреждением почечной ткани и освобождением скрытых антигенов или детерминант гломерулярной базальной мембраны, к которым нет толерантности.

Необходимым условием для возникновения и течения гломерулонефрита по аутоиммунному механизму является своеобразный иммунодефицит, при котором понижены функции Т-лимфоцитов-супрессоров, обеспечивающие толерантность к собственным антигенам и ограничивающие иммунный ответ.

Таким образом, на фоне нарушенной функции Т-лимфоцитов-супрессоров в ответ на внедрение и повреждение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) происходит генерация Т-лимфоцитов-эффекторов, обладающих выраженной цитотоксической активностью, и активация В-лимфоцитов, которые синтезируют аутоантитела к ГБМ. В дальнейшем в развитии аутоиммунного гломерулонефрита принимают участие все эффекторные факторы воспаления, указанные в патогенезе иммунокомплексного гломерулонефрита (рис. 75). При аутоиммунном гломерулонефрите методом иммунофлюоресценции обнаруживают непрерывное линейное расположение депозитов в клубочках, содержащих в своем составе иммуноглобулины *igG*, реже — *IgM*, С3-фракцию комплемента и фибрин.

Перечисленные выше механизмы приводят к структурно-морфологическому повреждению паренхимы почек. С помощью световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии в соответствии с классификацией ВОЗ устанавливают следующие изменения структуры гломерул:

- 1) минимальные изменения гломерул;
- 2) фокальные и/или сегментарные поражения;
- 3) диффузный гломерулонефрит:
 - а) мембранозный гломерулонефрит;
 - б) диффузный пролиферативный гломерулонефрит:
 - мезангиопролиферативный гломерулонефрит;
 - эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит;
 - мезангиокапиллярный (мембрано-пролиферативный) гломерулонефрит — 1-й, 2-й, 3-й типы;
 - в) склерозирующий гломерулонефрит.

В соответствии с представленной классификацией при оценке морфологических данных пользуются следующими критериями:

А) Минимальные изменения — увеличение мезангиальных клеток и мезангиального вещества, изменения (расслоение, утолщение и др.)

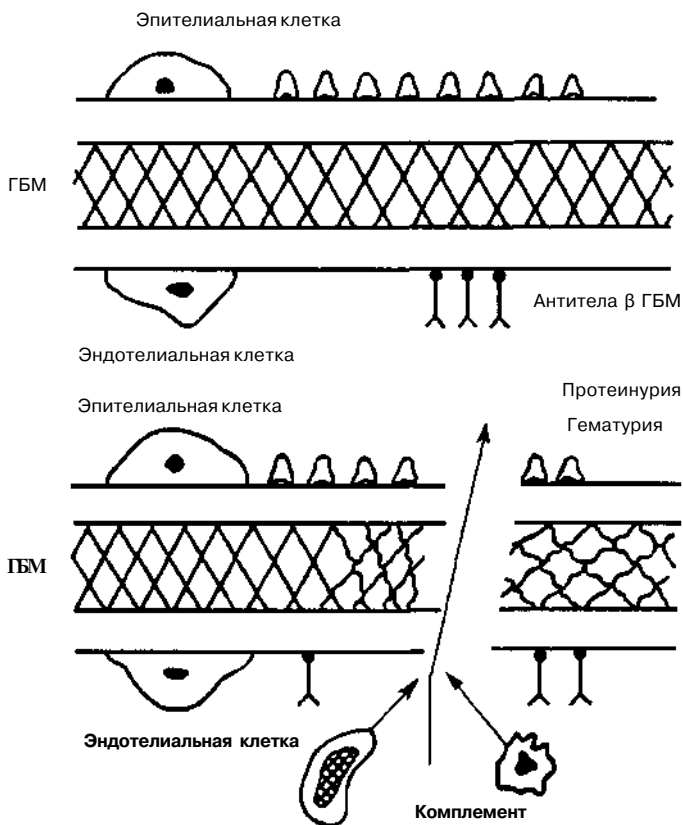


Рис. 75. Иммунологические механизмы возникновения аутоиммунных гломерулонефритов в гломеруле (Н.А. Коровина и соавторы, 1990).

стенки клубочковых капилляров, утолщение их базальных мембран, деструкция (расплавление, слияние) педиклов (ножек) подоцитов. При иммуногистохимическом исследовании в клубочках никогда не находят отложений иммуноглобулинов, компонентов комплемента и фибриногена, только в мезангии иногда встречаются СЗ, IgG или IgM. Такие изменения наблюдаются при всех формах гломерулонефрита, но они наиболее характерны у больных с наличием нефротического синдрома.

Б) Фокальные и/или сегментарные поражения — выраженные изменения, которые выявляются только в отдельных гломерулах, а в остальных наблюдаются только небольшие изменения. Чаще поражаются юкстамедуллярные гломерулы, в которых происходит сегментарный коллапс капилляров, увеличение мезангия, особенно матрикса и его клеток. В последующем в области гилюса и на периферии капилляров отмечается очаговая гиалинизация и склероз. При иммуногистохимическом исследовании в мезангии выявляются диффузные гранулярные

отложения IgA, а также IgG и C3. Реже находят отложения пропердина, а иногда — следы фибриногена. При электронной микроскопии во всех клубочках между мезангиальными клетками и в пространстве между базальной мембраной и цитоплазмой этих клеток выявляются электронно-плотные гранулярные депозиты, проникающие также в субэндотелиальную область, ограничивающую мезангий от капилляра клубочка. Подобные морфологические изменения наиболее характерны для детей с болезнью Берже (IgA-нефропатия), IgG-нефropатией, при гломерулонефрите, при геморрагическом васкулите и др.

В) Диффузный гломерулонефрит обозначает поражение более 80% клубочков, которые могут иметь:

а) мембранозный характер — диффузное однородное утолщение стенок капилляров гломерул без клеточной пролиферации и увеличения мезангиального матрикса, но с образованием на базальных мембранах шиповидных отростков, которые окружаются электронно-плотными депозитами. При иммуногистохимическом исследовании наблюдаются диффузные нежно-зернистые отложения вдоль базальных мембран капилляров клубочков, содержащие IgG, C3, и реже — IgM, IgA и фибриноген;

б) мезангиопролиферативный характер — пролиферация мезангиальных клеток (более чем в 80% клубочков) в сочетании с увеличением мезангиального матрикса. При этом электронно-плотные депозиты, отложения IgG, IgM, часто в сочетании с C3, локализуются в мезангиальном веществе, иногда — субэндотелиально, реже — субэпителиально;

в) эндокапиллярный пролиферативный характер — увеличение и гиперцеллюлярность (за счет увеличения количества мезангиальных клеток) гломерул, выраженная пролиферация эндотелиальных клеток с увеличением количества нейтрофильных лейкоцитов, образованием электронно-плотных депозитов (в виде «горбиков») на субэпителиальной поверхности базальной мембраны и гранулярным отложением C3, IgG и других классов иммуноглобулинов.

Такие изменения гломерул являются наиболее типичными для острого постстрептококкового гломерулонефрита. В этих случаях в депозитах могут быть обнаружены стрептококковые антигены;

г) мезангиокапиллярный характер — выраженная мезангиально-клеточная пролиферация и нарастание мезангиального матрикса с диффузным утолщением стенок капилляров (напоминают «трамвайные рельсы»). Электронно-плотные депозиты располагаются субэндотелиально (I тип) или внутри базальной мембраны (II тип), а также субэпителиально в виде «шипов» (III тип). При иммуногистохимическом исследовании выявляются гранулярные отложения C3 и другие компоненты комплемента (C1q, C4), реже — иммуноглобулины (IgG, IgM, иногда — IgA) и фибриноген.

Подробная характеристика и морфологическая дифференциация разных типов мезангиокапиллярного (мембрано-пролиферативного) гломерулонефрита представлена в таблице 90.

д) экстракапиллярный характер — пролиферация клеток эпителия капсулы клубочка с образованием «полулуний», которые окружены мембраноподобным веществом, пролиферация эндотелиальных и мезан-

**Общая характеристика морфологии гломерул
при разных типах мембрано-пролиферативного
гломерулонефрита (МПГН)**

Тип МПГН	Базальная мембрана при электронной микроскопии	Субэндоте- лиальные депозиты	Субэпите- лиальные депозиты	Мезанги- альные депозиты	Интер- позиция мезангия	Размер гломерул	Клеточ- ность мезангия
I	Нормальная	+++	+	+++	+++	Обычно увеличены	+++
II	Плотные депозиты	+	++	++	+	Нормаль- ные	++
III	Слизе- подобные (Slug-like) депозиты	+	++	+	+	Нормаль- ные	++

Примечание. Выраженность признака от + до +++

гиальных клеток, полиморфно-клеточная инфильтрация, некрозы с разрушением базальной мембраны, склероз клубочков, узость просвета капилляров, утолщение и деформация стенок капилляров, склероз паренхимы. Электронно-плотные депозиты выявляются редко, в «полулуниях», очагах некроза и внутрикапиллярных петель чаще всего обнаруживается фибрин, значительно реже — различные классы иммуноглобулинов и компоненты комплемента. Указанные морфологические изменения наиболее характерны для подострого (злокачественного, быстропрогрессирующего) течения гломерулонефрита.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Многообразие морфологических изменений обуславливает многочисленные клинические проявления заболевания. В 1976 году на симпозиуме детских нефрологов, который проходил в г. Виннице, по предложению академика М.Я. Студеникина и соавторов была принята классификация первичного гломерулонефрита у детей (табл. 91). Она предусматривает единую унифицированную терминологию, отличается простотой, отражает основные проявления заболевания, определяемые доступными методами исследования, позволяет прогнозировать исход.

Острый гломерулонефрит — понятие, которое объединяет случаи остро развившегося заболевания после перенесенной инфекции, как правило, стрептококковой этиологии, имеющие четко очерченное начало, выраженные клинические признаки и циклическое течение с развитием клинико-лабораторной ремиссии (выздоровление) или хронического процесса (при сохранении признаков активности более одного года). По клиническим проявлениям различают варианты заболевания с острым нефритическим синдромом, с нефротическим синдромом, с изо-

Классификация первичного гломерулонефрита у детей

Форма гломерулонефрита	Активность почечного процесса	Состояние функций почек
Острый гломерулонефрит — с острым нефритическим синдромом — с нефротическим синдромом — с изолированным мочевым синдромом — с нефротическим синдромом, гематурией и гипертензией	Период начальных проявлений Период разгара Период обратного развития Переход в хронический гломерулонефрит	Без нарушений функций почек С нарушением функций почек Острая почечная недостаточность
Хронический гломерулонефрит: нефротическая форма, гематурическая форма, смешанная форма	Период обострения Период частичной ремиссии Период полной клинико-лабораторной ремиссии	Без нарушения функций почек С нарушением функций почек Хроническая почечная недостаточность
Подострый (злокачественный) гломерулонефрит		С нарушением функций почек. Хроническая почечная недостаточность

лированным мочевым синдромом, а также с нефротическим синдромом, гематурией и гипертензией.

Хронический гломерулонефрит характеризуется затяжным, волнообразным, непрерывно рецидивирующим или латентным течением с прогрессирующим характером процесса и развитием склеротических и фибропластических изменений в почечной ткани. Клинически диагноз хронического гломерулонефрита устанавливают обычно через год после начала заболевания при сохраняющейся активности процесса. По клиническим проявлениям хронического гломерулонефрита выделяют нефротическую, гематурическую и смешанную формы заболевания.

Подострый (злокачественный) гломерулонефрит характеризуется бурным началом, быстро прогрессирующим, злокачественным течением, трудно поддающимся лечению и часто заканчивающимся летальным исходом через 6—18 месяцев от начала заболевания.

Степень активности заболевания связана с выраженностью клинических проявлений гломерулонефрита. При остром гломерулонефрите различают период начальных проявлений, период разгара (2—4 недели), период обратного развития симптомов и выздоровления (2—3 месяца) и переход в хронический гломерулонефрит. При хроническом гломерулонефрите период обострения характеризуется самой высокой активностью процесса и развернутой клинико-лабораторной симптоматикой. Период частичной ремиссии характеризуется отсутствием клинических

проявлений заболевания, улучшением лабораторных показателей и функций почек. Период полной клинико-лабораторной ремиссии характеризуется отсутствием как клинических, так и лабораторных проявлений заболевания. Сохранение полной клинико-лабораторной ремиссии в течение 5 лет и более свидетельствует о выздоровлении ребенка.

В зависимости от состояния функций почек острый и хронический гломерулонефрит могут протекать без нарушения или с нарушением функций почек. Иногда течение острого гломерулонефрита может сопровождаться развитием острой почечной недостаточности, а хронический гломерулонефрит — хронической почечной недостаточности.

Клинический опыт указывает на необходимость учета в классификации реакции больных гломерулонефритом на терапевтическое воздействие кортикостероидами. В зависимости от эффекта кортикостероидов выделяют гормоночувствительные, гормонозависимые и гормонорезистентные формы заболевания.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина гломерулонефрита чрезвычайно разнообразна, о чем свидетельствуют приведенные в классификации варианты течения заболевания. Гломерулонефрит проявляется множеством признаков как почечного, так и внепочечного происхождения. Сочетания могут быть разнообразными, а выраженность и продолжительность — неодинаковыми.

Острый гломерулонефрит развивается у большинства детей через 7—14 (реже — 21) дней после инфекционного заболевания.

Начальный период заболевания проявляется **обычно симптомами общей интоксикации. Нарушается общее состояние, появляются слабость, повышенная утомляемость, снижается аппетит, нередко повышается температура тела до 38° С. Дети жалуются на головную боль, иногда тошноту, рвоту, малое количество выделенной мочи за сутки (табл. 92).** Нередко моча становится цвета «мясных помоев». Вскоре обращают на себя внимание бледность кожи, пастозность или отеки лица, рук и ног, тупая, ноющая боль в пояснице. Довольно часто появляются симптомы поражения сердечно-сосудистой и некоторых других систем. Изредка (в 1—2% случаев) в начальном периоде заболевания могут быть симптомы почечной эклампсии, снижение зрения, судороги, гипертензия.

Период разгара острого гломерулонефрита характеризуется нарастанием симптоматики начального периода (табл. 93).

Очень часто в периоде разгара заболевания нарастают отеки. Они возникают в первые дни заболевания (как правило, в течение первой недели). Они появляются прежде всего на лице, вокруг глаз (в месте скопления рыхлой подкожной клетчатки), особенно заметны по утрам. Лицо при этом становится одутловатым. Затем они распространяются на туловище (в области ромба Михаэлиса), конечности (в области нижней и средней трети голени), а иногда и наружные половые органы. Отеки могут быть умеренно выраженными, а при нефротических формах гломерулонефрита они достигают значительной степени, и нередко жидкость появляется в плевральной, брюшной и перикардальной полостях. Рассасывание отеочной жидкости происходит постепенно и при

Характер жалоб у детей с острым гломерулонефритом

Жалобы	Причины развития
Боли в поясничной области	Увеличение размеров почек Сдавление нервно-сосудистых окончаний
Снижение работоспособности	Недомогание Вовлечение в патологический процесс отдельных органов и систем
Головная боль	Артериальная гипертензия Повышение внутричерепного давления
Дизурия	Нарушение внутривисцеральной гемодинамики Инфекция мочевых путей
Олигурия	Нарушение внутривисцеральной гемодинамики Снижение клубочковой фильтрации
Жажда	Центральное влияние
Одышка	Сердечная недостаточность Элементы нефрогенного отека легких

благоприятном течении заболевания заканчивается к 10—15-му дню болезни.

Мочевой синдром у детей, больных гломерулонефритом, является ранним, частым и весьма характерным. Мочевой синдром у больных гломерулонефритом включает олигурию, протеинурию, эритроцитурию, цилиндрурию и лейкоцитурию.

Олигурия (снижение диуреза до 100 мл/сут) и реже — анурия (диурез ниже 10 мл/сут) довольно часто возникают в начальном периоде гломерулонефрита. Мочи выделяется мало, но она высококонцентрированная, ее относительная плотность высокая (1.030—1.040 и более). Возникновение олигурии обусловлено уменьшением массы функционирующих нефронов, пониженной фильтрацией действующих клубочков и повышенной дистальной реабсорбцией.

Протеинурия является одним из наиболее постоянных признаков гломерулонефрита у детей. У больных гломерулонефритом величина протеинурии всегда превышает 1 г/л, и обычно за сутки с мочой выделяется 1—2 г белка. Значительная протеинурия (более 2,5 г/сут) способствует возникновению нефротического синдрома.

Белки, выделяемые с мочой, имеют плазменное происхождение и представлены преимущественно альбуминами (до 90%), серомукоидом, трансферинном, α -макроглобулинами, гликопротеинами, глобулином и некоторыми другими. Протеинурия у детей, больных гломерулонефритом, обусловлена повышенной проницаемостью (увеличение размеров пор) базальной мембраны капилляров клубочков для белковых молекул,

Экстраренальные проявления острого гломерулонефрита

Симптом	Причины развития
Отеки	Поражение клубочков, снижение клубочковой фильтрации, уменьшение фильтрационного заряда натрия и повышение его реабсорбции Задержка жидкости Увеличение объема циркулирующей крови Гиперальнизм или увеличение чувствительности тканей к альдостерону Повышение секреции АДГ или увеличение чувствительности клеток дистального отдела нефрона к нему Повышение проницаемости стенок капилляров (повышение гиалуронидазной активности крови) Перераспределение жидкости и скопление ее в местах с рыхлой клетчаткой Повышение гидростатического давления вследствие гипертензии При нефротическом синдроме снижение онкотического давления плазмы
Гипертензия	Рениновый генез (увеличение синтеза ренина при уменьшении кровотока в почках) Гемодинамические факторы (увеличение объема циркулирующей крови) Нарушение метаболизма (задержка) натрия Снижение синтеза простагландинов E, A Активация кининовой системы
Брадикардия	Раздражение барорецепторов каротидного синуса при повышении АД
Увеличение размеров сердца	Гипертензия Метаболические нарушения в миокарде

заменой отрицательного заряда базальной мембраны на положительный и нарушением реабсорбции белка в канальцах нефрона. Некоторые исследователи считают, что для возникновения протеинурии при гломерулонефрите имеют значения также катаболические процессы в почечной паренхиме.

Для диагностики гломерулонефрита очень важно определить ее селективность, которая характеризует в первую очередь степень поражения клубочков почек и состояние гломерулярной проницаемости для белка. Для острого гломерулонефрита характерна высокая степень се-

лективности протеинурии. При этом отмечается селективная фильтрация преимущественно низкомолекулярных протеинов, когда через гломерулярный фильтр проходят белки с молекулярной массой до 100 KD (в основном альбумины). Такие показатели селективной фильтрации обычно соответствуют минимальному и пролиферативно-мембранозному гломерулиту с тубулярной дистрофией. Практика показывает, что при селективной протеинурии эффективна глюкокортикоидная терапия и возможен благоприятный исход заболевания. К моменту выздоровления ребенка протеинурия обычно исчезает.

Эритроцитурия является частым и постоянным проявлением мочевого синдрома при гломерулонефрите у детей. Эритроцитурия выявляется практически у всех больных гломерулонефритом. В начале заболевания чаще отмечается гематурия (макроскопически моча «цвета мясных помоев»), а по мере лечения и уменьшения активности заболевания ее степень уменьшается и при благоприятном течении исчезает полностью на втором месяце от начала заболевания. Иногда эритроцитурия (в пределах 20—30 эритроцитов в поле зрения микроскопа) может обнаруживаться в течение нескольких месяцев. В мочевом осадке преобладают выщелоченные эритроциты. Считают, что у больных гломерулонефритом эритроцитурия обусловлена: повышенной проницаемостью клубочковых капилляров, возможными кровоизлияниями в клубочки в связи с разрывами капилляров, почечной внутрисосудистой коагуляцией, поражением интерстициальной ткани, нестабильностью гломерулярной базальной мембраны, повреждением мезангия.

Цилиндурия выявляется практически у всех больных гломерулонефритом. В моче больных гломерулонефритом представлены в основном гиалиновыми (до 5—8 экз. в поле зрения), реже зернистыми и восковидными (3—5 экз. в поле зрения) цилиндрами. Последние отмечаются при нефротических формах гломерулонефрита и указывают на тяжесть процесса. Иногда в моче могут появляться эритроцитарные цилиндры. Цилиндры имеют исключительно почечный генез, поскольку они образуются в дистальном отделе нефрона и состоят из белка (уропротейна Тамма—Хорсфалла) с включением форменных элементов (эритроцитов и др.), дистрофически измененных эпителиальных клеток проксимальных отделов канальцев, жира и клеточного детрита.

Лейкоцитурия при гломерулонефрите выявляется у 40—60% больных, но она, как правило, незначительная (до 20—25 лейкоцитов в поле зрения) и может отмечаться в первые недели заболевания. По своему происхождению лейкоцитурия является абактериальной, асептической. При анализе уролейкоцитограммы лейкоцитурия у больных гломерулонефритом имеет лимфоцитарный характер. В некоторых случаях выявляется эозинофильный характер лейкоцитурии. Считают, что лейкоцитурия у больных гломерулонефритом указывает на наличие тубулоинтерстициального компонента иммунного воспаления.

Гипертензионный синдром в современных условиях сопровождает течение гломерулонефрита у детей довольно редко — в 30—40% случаев заболевания.

У детей с гломерулонефритом гипертензионный синдром транзиторный, лабильный, показатели артериального давления превышают, как

правило, возрастную норму в среднем на 20—30 мм рт. ст. (2,6—3,9 кПа). Более высокая гипертензия бывает при смешанной форме гломерулонефрита и развитии почечной недостаточности. Продолжительность данного синдрома редко превышает 7—10 дней от начала болезни. Нормализация артериального давления сопутствует улучшению общего состояния, исчезновению отеков и уменьшению выраженности мочевого синдрома. Возможны рецидивы гипертензии. В таких случаях они связаны, как правило, с наслоением интеркуррентных заболеваний.

Патогенез артериальной гипертензии при гломерулонефрите сложен. Важное значение в последнее время придается системе ренин—ангиотензин—альдостерон. В активную фазу болезни продуцируется ренин в повышенных количествах (90% образуется в почках миоэпителиальными клетками артериол клубочка области юстагломерулярного аппарата), который взаимодействует в печени с ангиотензином, входящим в состав глобулиновой фракции крови. Возникает ангиотензин I. Последний под влиянием фермента легких, плазмы и тканей гидролизуется в активный пептид — ангиотензин II, обладающий мощным сосудосуживающим эффектом. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона, в результате чего происходит задержка натрия, воды и увеличение объема циркулирующей крови. В регуляции артериального давления участвуют простагландины (особенно медуллин) и калликреин — кининовая система (ее роль уточняется).

У детей, больных гломерулонефритом, наблюдается вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, что проявляется многочисленными экстраренальными признаками заболевания.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются ослаблением тонов, нежным и непостоянным систолическим шумом, иногда экстрасистолией, одышкой, цианозом губ, болью в области сердца. Эти симптомы обусловлены отечностью, гипоксией миокарда и уменьшением его сократительной способности, отечностью сосочковых мышц, гидроперикардом.

Симптомы поражения пищеварительной системы (снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе и др.) возникают чаще у детей раннего возраста и являются следствием азотемической, ацидотической интоксикации, а также отечности слизистой желудка и кишечника. У больных с нефритическим синдромом гломерулонефрита нередко наблюдается увеличение печени (на 2—3 см) с нарушением ее основных функций, реже отмечается увеличение селезенки.

При тяжелых формах заболевания отмечаются симптомы поражения нервной системы — головная боль, бессонница, вялость, потеря сознания, судороги и др. Их возникновение связано с отеком мозга и спазмом сосудов головного мозга.

У больных с острым гломерулонефритом выявляется изменение гематологических показателей: умеренная нормохромная анемия (эритроциты — менее $3,5 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин — менее 110 г/л), количество лейкоцитов изменяется мало, но иногда отмечается умеренный лейкоцитоз, нередко — эозинофилия, ускоренная СОЭ до 30—40 мм/ч и более.

При исследовании биохимических и иммунологических параметров выявляется гипопроteinемия (менее 60 г/л), диспротеинемия (умень-

шение альбуминов и повышение альфа-2- и гамма-глобулинов), гиперхолестеринемия и гиперлипидемия, повышение уровня остаточного азота, мочевины (более 8,32 ммоль/л) и креатинина (более 0,105 ммоль/л), повышение титров антистрептококковых антител, уровня циркулирующих иммунных комплексов, снижение уровня С3 фракции компонента, повышение уровня фибриногена, снижение показателей клеточного звена иммунной системы.

При оценке функционального состояния почек у больных гломерулонефритом выявляется снижение величины клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина.

Сочетание указанных выше признаков определяет характер ведущих синдромов и в клиническом отношении — форму заболевания, характеризует особенности течения и предопределяет требования к дифференцированной патогенетической терапии.

Под нефритическим синдромом понимают классическую триаду: отеки, гематурия, гипертензия. При этом синдроме отмечаются незначительные отеки, преимущественно на лице, а также пастозность век и голеней. Мочевой синдром характеризуется эритроцитурией, нередко — гематурией, умеренной протеинурией (не превышающей 1,5–2 г/сут). Практически всегда выявляется кратковременная гипертензия.

Под нефротическим синдромом понимают наличие: а) распространенных отеков на лице, в области крестца, наружных половых органов, конечностях, иногда до степени анасарки; б) массивной протеинурии селективного типа (более 2,5 г/сут); в) гипопротеинемии (менее 55 г/л) с гипоальбуминемией (менее 25 г/л) и гипогамма-глобулинемией; г) гиперхолестеринемии (более 5,72 ммоль/л) и гиперлипидемии (более 7 ммоль/л).

Под изолированным мочевым синдромом понимают наличие в мочевом осадке эритроцитурии (иногда гематурии), протеинурии (не превышающей 1,5 г/сут), цилиндрурии и в некоторых случаях — лейкоцитурии.

При сочетанном наличии с гломерулонефритом массивных отеков, гипертензии и гематурии устанавливают диагноз острого гломерулонефрита с нефротическим синдромом, гематурией и гипертензией.

Диагноз заболевания в типичных случаях не представляет трудности.

Однако дифференциальный диагноз следует проводить с токсическим поражением почек, пиелонефритом, наследственным нефритом, дизметаболическими нефропатиями, тубулоинтерстициальным нефритом, геморрагическим васкулитом, туберкулезом почек.

Течение острого гломерулонефрита может осложниться развитием острой почечной и сердечной недостаточностью. Последняя возникает редко, характеризуется резким увеличением печени, нарастанием периферических отеков и развитием отека легких.

При адекватной и рациональной терапии острого гломерулонефрита полное выздоровление наступает у 85–90% детей.

Клиническая картина хронического гломерулонефрита имеет некоторые особенности. Согласно классификации выделяют нефротическую, гематурическую и смешанную формы хронического гломеру-

лонефрита. Клинические формы заболевания обычно формируются на втором году после перенесенного острого гломерулонефрита. В процессе развития и прогрессирования заболевания может отмечаться переход одной клинической формы хронического гломерулонефрита в другую.

Нефротическая форма хронического гломерулонефрита по клинико-лабораторным признакам представляет эквивалент нефротического синдрома при остром гломерулонефрите. Эта форма заболевания характеризуется наличием различной степени выраженности отеков, массивной протеинурией (более 2,5 г/сут), гипопроteinемией (менее 55 г/л), диспротеинемией с гипоальбуминемией (менее 40%) и гиперальфа-2-глобулинемией (более 13%), гиперхолестеринемией и гиперлипемией (более 7 г/л). Течение нефротической формы хронического гломерулонефрита редко сопровождается артериальной гипертензией, обычно в период лечения максимальными дозами кортикостероидов. Изредка в моче обнаруживается эритроцитурия, но выраженной гематурии практически не наблюдается.

Нефротическая форма хронического гломерулонефрита длительное время протекает без формирования почечной недостаточности, однако волнообразное течение с частыми рецидивами является прогностически менее благоприятным. С каждым новым обострением все четче проявляются симптомы недостаточности почек, с нарушением их функций, нарастает экстраренальная симптоматика, свидетельствующая о тяжелом поражении различных органов и систем.

Гематурическая форма хронического гломерулонефрита по клиническим проявлениям является своеобразным аналогом изолированного мочевого синдрома острого гломерулонефрита. Эта форма заболевания проявляется в основном постоянной, очень упорной и выраженной эритроцитурией, вплоть до степени гематурии (при этом моча приобретает кровянистый цвет). Кроме эритроцитурии, при гематурической форме заболевания может определяться протеинурия (чаще в пределах 0,5—1 г/сут). Отеков обычно не наблюдается, возможна пастозность тканей в области лица. Гипертензия обычно отсутствует. Фильтрационная функция почек часто длительное время не нарушается. Эта форма заболевания довольно часто трудно поддается лечению.

Одним из относительно доброкачественных вариантов гематурической формы хронического гломерулонефрита является IgA-нефропатия (болезнь Берже), проявляющаяся рецидивирующей макрогематурией, нередко тупыми болями в пояснице, миалгиями и стойким повышением уровня IgA в сыворотке крови (у 60% больных).

Смешанная форма хронического гломерулонефрита характеризуется наиболее тяжелым, прогрессирующим течением с выраженными ренальными и экстраренальными проявлениями и которой свойственна высокая частота развития хронической почечной недостаточности.

При смешанной форме заболевания одновременно наблюдается нефротический синдром, артериальная гипертензия и гематурия. Отеки обычно значительные, протеинурия неселективного типа с наличием в моче

низко- и высокомолекулярных белков, что указывает на выраженное повреждение не только клубочков, но и проксимальных канальцев. Артериальное давление практически всегда вначале транзиторно, а по мере прогрессирования стойко повышено на 30—40 мм рт. ст. (3,9—5,3 кПа) и выше возрастной нормы. Длительная артериальная гипертензия приводит к гипертрофии левого желудочка сердца и может сопровождаться острой недостаточностью кровообращения или спазмом сосудов головного мозга. Клубочковая фильтрация снижается. Рано проявляются признаки нарушения функции канальцев и относительно быстро нарастает почечная недостаточность.

При наличии точных сведений о перенесенном остром гломеруло-нефрите или характерных проявлениях хронического гломерулонефрита диагноз ставится без особых затруднений. Трудно диагностировать заболевание, протекающее нетипично и скрыто в течение нескольких месяцев. При этом возникает необходимость дифференцировать его с хроническим пиелонефритом, с идиопатическим нефротическим синдромом, наследственным нефритом, поликистозом почек и др.

Наиболее частые осложнения, которые встречаются у больных хроническим гломерулонефритом, — пневмония с поражением плевры, отит, рожистое воспаление кожи, острая недостаточность почек, тромбоэмболическая болезнь, почечная эклампсия, абдоминальный синдром, пиелонефрит.

Своевременная диагностика и лечение обеспечивают надежную длительную ремиссию при хроническом гломерулонефрите и высокий процент полного выздоровления.

ЛЕЧЕНИЕ. В активной фазе проводится в стационаре и складывается из организации режима, диеты, назначения этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

Больным в периоде разгара острого или обострения хронического гломерулонефрита назначается постельный режим. Его рекомендуется соблюдать до ликвидации экстраренальных проявлений болезни — нормализации артериального давления и исчезновения отеков, улучшения анализов мочи и крови. Соблюдение постельного режима уменьшает спазм сосудов, способствует снижению артериального давления, увеличению клубочковой фильтрации и уменьшению явлений сердечной недостаточности. Средняя продолжительность постельного режима составляет 10—14 дней. Соблюдать слишком строгий и продолжительный постельный режим нет необходимости, он тягостен для больного, нефизиологичен.

Основной принцип диетотерапии — щажение пораженного органа и обеспечение восстановления нарушенных функций. В первые дни острого или обострения хронического гломерулонефрита при значительных отеках, выраженной гипертензии, олигоанурии рекомендуется разгрузочная сахарно-фруктовая диета.

Объем жидкости в разгрузочный день определяется индивидуально с учетом отечности тканей, гипертензии и наличия других симптомов. Детям раннего возраста проводить разгрузочную диету практически не-

возможно, поэтому в первые дни заболевания им показана пища, бедная животными белками и содержащая мало соли (молоко, молочные смеси, кефир, каши, овощное пюре, компоты, соки). После разгрузочной диеты назначается стол без соли и мяса. В пищевой рацион входят картофель, овсяные и рисовые каши, капуста, тыква, молоко. Этот стол содержит: белка 40—50 г (на 1 кг массы — 1 — 1,5 г), жира 85—70 г (на 1 кг массы — 2,5—2,8 г), углеводов 300—400 г (на 1 кг массы — 13—15 г), калорий 2000—2400. Со второй недели по мере исчезновения отеков, нормализации артериального давления, улучшения функций почек диета расширяется. Разрешается отварное мясо, рыба, сначала через день, затем ежедневно, добавляют соль, увеличивая на 1 г в неделю, в дальнейшем — до 4—5 г/сут (в виде подсаливания готовых блюд).

Широко рекомендуется использовать овощные и фруктовые салаты. Более быстрое расширение диеты производится при гематурической форме гломерулонефрита и более осторожное — при нефротических и смешанных его формах. Спустя 1,5—2 месяца от начала заболевания назначается стол с досаливанием пищи при приготовлении, а состав его и калорийность должны практически соответствовать возрастным нормам здорового ребенка. Менее жесткие ограничения в диете допустимы при хронических формах гломерулонефрита, проявляющихся в основном умеренным мочевым синдромом. При отсутствии отеков, гипертензии и олигоурии ограничения соли и жидкости не допускают.

При всех клинических формах гломерулонефрита из диеты исключают копчености, крепкие мясные и рыбные бульоны, острые пряности, консервы в течение года с постепенной отменой этих ограничений по мере достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Необходимое количество жидкости в активную стадию гломерулонефрита ориентировочно рассчитывают так. Учитывают величину диуреза за прошедшие сутки и добавляют 300—500 мл или 200—250 мл на 1 кв. м поверхности тела (восполнение экстраренальных потерь).

Важно, особенно в начальный период и в период развернутой клиники заболевания, назначение витаминов группы В, Р, С, а также витаминов А и Е, обладающих антиоксидантным эффектом.

Антибактериальная терапия показана прежде всего больным с острым постстрептококковым гломерулонефритом, а также больным с активными очагами хронической инфекции (хронический тонзиллит, гайморит и др.) и при лечении максимальными дозами иммунодепрессантов. Однако, учитывая сложность определения этиологической сущности заболевания, антибиотики назначают на 2—3 недели (с их сменой каждые 7—10 дней) всем больным гломерулонефритом. Длительность назначения антибиотиков строго индивидуальна. Рекомендуется использовать препараты группы пеницилина (ампициллин, оксациллин, ампиокс, карбенициллин и др.), эритромицин, цефазолин (кефзол) в возрастных дозах (при нарушении функции почек — 1/2—1/3 суточной дозы). Противопоказано назначение антибиотиков, обладающих нефротоксичностью (гентамицин, каиамицин, тетрациклин, стрептомицин и др.).

В качестве средств базисной терапии используют антигистаминные препараты, которые подавляют активность многих медиаторов воспали-

ния. Указанные препараты назначают с учетом состояния ребенка. При превалировании в клинике вялости, сонливости целесообразно использовать супрастин, тавегил, фенкарол, а при возбудимости — димедрол, пипольфен. Курс лечения — 4–6 недель, дозы препаратов возрастные.

Диуретические средства — салуретики и осмодиуретики — показаны при вариантах течения гломерулонефрита с отечным синдромом, олигурией и гипертензией. Из салуретиков назначают дихлотиазид (гипотиазид), лазикс (фуросемид), которые уменьшают реабсорбцию натрия и хлора в канальцах почек. Гипотиазид назначают в суточной дозе: по 25 мг в раннем возрасте, по 25–50 мг в дошкольном и по 50–100 мг в школьном возрасте внутрь в два приема. Лазикс применяют в суточной дозе — 3–5 мг на 1 кг массы тела, назначают во внутрь 2 раза в сутки или внутримышечно (внутривенно) в виде 1%-го раствора один раз в сутки. Можно прибегать к назначению этакриновой кислоты (урегита) в суточной дозе 2,5–5 мг/кг. Препарат дают утром после еды один раз в день ежедневно или через день. Применяют его, когда необходим быстрый эффект, и внутривенно на 10%-м растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида.

Салурическим действием обладает клопамид (бринальдикс), его назначают внутрь утром в суточной дозе 10–20 мг. Целесообразно назначать препараты, обладающие калийсберегающим эффектом: триамтерен, уменьшающий проницаемость клеточных мембран дистальных канальцев для ионов натрия и усиливающий их выделение с мочой без увеличения выделения ионов калия (диуретическое действие после приема внутрь отмечается через 15–20 мин, суточная доза — 0,25–0,5 г, дают в 1–2 приема после еды); триампур, обладающий таким же действием, суточная доза — 1/2 таблетки 2 раза в день после еды; альдактон (верошпирон) — доза 10 мг на 1 кг в день, но не более 200–300 мг в сутки. Указанные выше салуретики обладают и умеренным гипотензивным действием, поэтому их рекомендуют назначать в сочетании с гипотензивными средствами. Из осмотических диуретиков применяют 20%-й раствор маннитола (из расчета: 1 г вещества на 1 кг массы тела).

Курс лечения диуретическими препаратами определяют индивидуально.

Диуретическим эффектом обладают эуфиллин и трентал, так как они улучшают микроциркуляцию и почечную гемодинамику. Эти препараты потенцируют эффект при совместном применении с диуретиками. Практический опыт указывает на необходимость первоначального введения эуфиллина или трентала, а через 30–40 мин — диуретиков. Такая схема применения препаратов оказывает значительный диуретический эффект.

В качестве гипотензивных средств при высокой гипертензии у больных гломерулонефритом используют препараты раувольфии (резерпин, раунатин и др.). Они нормализуют почечную гемодинамику и улучшают кровоток, снижают тонус почечных сосудов, оказывают седативное и ваготропное действие. Эффект наступает через 2–6 дней от начала применения. Резерпин назначают по 0,1–0,4 мг/сут после еды в 2–3 приема или внутримышечно по 0,1–0,2 мл 0,1% или 0,25%-го раствора, рау-

натин — внутрь по 1/3—1/2 таблетки 2—3 раза в день после еды. Более выраженное гипотензивное действие оказывают комбинированные препараты: каптоприл, адельфан (внутри по 1/2 таблетки 2 раза в сутки); адельфан-эзидрекс-К (внутри по 1/2 таблетки 2 раза в сутки); трирезид (внутри по 1/2 таблетки 2 раза в сутки).

Для достижения гипотензивного эффекта часто применяют дибазол внутривенно, внутримышечно или внутрь (0,2—0,5 мл 1%-го раствора 1 раз в сутки или в таблетках по 0,002 г 2 раза в сутки), а также клофелин, допегит, изобарин и др. На систему ренин—ангиотензин оказывают действие нифедипин и каптокрил (внутри, сублингвально в таблетках по 25 мг), которые ингибируют фермент, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II.

Учитывая частое поражение сердечно-сосудистой системы при гломерулонефрите, больным нередко назначают коргликон, строфантин, дигоксин, рибоксин.

Исходя из представленной выше схемы патогенеза гломерулонефрита, к средствам патогенетической терапии могут быть отнесены: а) иммунодепрессанты — препараты, угнетающие синтез антител, предупреждающие образование и отложение иммунных комплексов; б) иммуномодуляторы — препараты, нормализующие функциональную активность иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов и макрофагов.

Но несмотря на кажущуюся очевидность необходимости применения указанных препаратов в комплексном лечении гломерулонефрита у детей, однозначного мнения по этому вопросу в нефрологической литературе нет. Большинство педиатров и нефрологов мира придерживаются мнения о целесообразности использования указанных средств патогенетической терапии. Однако некоторые педиатры-нефрологи считают, что применение иммунодепрессантов не дает преимуществ эффективности лечения, а осложнения и побочные реакции возникают чаще у детей, проходивших курс лечения глюкокортикоидами, цитостатиками и антикоагулянтами.

К группе иммунодепрессантов относят глюкокортикоидные и цитостатические препараты.

Глюкокортикостероидные препараты наиболее эффективны при нефротической форме острого и хронического гломерулонефрита, редко в изолированном виде оказываются эффективными при смешанных формах заболевания. Механизм действия глюкокортикостероидов сложен и многообразен. Они оказывают: иммунодепрессивное действие — тормозят дифференцировку иммунокомпетентных клеток, подавляют синтез антител, снижают число Т-лимфоцитов и образование иммунных комплексов; противовоспалительный эффект — осуществляют стабилизацию цитомембран, оказывают антигистаминное действие, подавляют синтез коллагена и мукополисахаридов, уменьшают клеточную пролиферацию и нормализуют капиллярную проницаемость; стимулирующее влияние на эритро-, лейко- и тромбопоэз. Кроме того, они обладают способностью регуляции белкового, углеводного и липидного обменов, глюконеогенеза и усиливают клубочковую фильтрацию. Наиболее широко используются преднизолон и урбазон (метилпреднизолон, метипред). Реже

назначают триамцинолон (полькортолон, кенакорт) и дексаметазон. При необходимости перехода с одного препарата на другой используются следующие эквиваленты: 5 мг преднизолона равно 4—5 мг урбазона, равно 4 мг триамцинолона, равно 0,75 мг дексаметазона.

Предпочтение отдается методу ежедневного назначения максимальной дозы кортикостероидов в среднем в течение 6—8 недель с последующим переходом на длительную поддерживающую (цикловую) терапию. Полная суточная доза преднизолона составляет 1,5—3 мг на 1 кг массы. Чем меньше возраст ребенка, тем выше доза препарата на 1 кг массы тела, но, как правило, не выше 45—60 мг. По мере стихания активности заболевания, улучшения клинических и лабораторных показателей суточная доза постепенно уменьшается, и через 1,5—2 месяца примерно на половине первоначальной дозы ребенок переводится в стационаре на прерывистое (цикловое) лечение, которое продолжается в амбулаторных условиях в течение 6—12 месяцев. Снижение половинной дозы препарата проводят каждые 6—8 недель, уменьшая ее на 2,5 мг, а дозу 5 мг/сут оставляют без снижения до окончания курса лечения. Методика прерывистого лечения сводится к постепенному увеличению перерыва от 1 до 4 дней (3 дня больной получает преднизолон, 4 дня — перерыв). В случаях возникновения интеркуррентного заболевания препарат следует давать ежедневно, несколько повысив дозу.

Весьма важным является вопрос о времени назначения (или приема) глюкокортикоидов. Традиционно считалось, что глюкокортикоиды следует назначать в утренние часы, поскольку это соответствует суточному ритму синтеза этих гормонов в организме. Однако проведенные в последние годы исследования убедительно показали, что максимальный иммунодепрессивный эффект глюкокортикоиды оказывают при их назначении в вечернее время. Поэтому больным, получающим максимальные дозы глюкокортикоидов, препараты назначают по традиционной схеме (в утренние часы и в первой половине дня), что действительно позволяет уменьшить угнетающий эффект больших доз глюкокортикоидов на надпочечники. Больным, получающим поддерживающую терапию, глюкокортикоиды следует назначать в вечерние часы (оптимальное время приема — между 22—23-мя часами). Такая схема позволяет получить наибольший иммунодепрессивный эффект и уменьшить дозы препаратов.

Наиболее частые побочные явления гормональной терапии: прибавка массы, кожно-трофические расстройства, септические процессы, остеопороз костей, катаракта, стероидный диабет, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, психические нарушения и др.

Иммунный характер воспаления при гломерулонефрите является основанием к назначению цитостатических иммунодепрессантов: хлорбутина (лейкерана), циклофосамида (циклофосфана), азатиоприна (имурана). Эти препараты вызывают депрессию клеточного и гуморального иммунного ответа, оказывают антипролиферативное действие, подавляют метаболизм нуклеиновых кислот, обладают противовоспалительным эффектом. Обычно назначается один из указанных препаратов. Рекомендуются следующие суточные дозы: хлорбутин и лейкеран 0,2—0,3 мг

на 1 кг массы в сутки, циклофосфамид и азатиоприн — 2—3 мг на 1 кг. Иммунодепрессанты назначаются в стационаре. Показаниями к назначению являются: отсутствие эффекта гормональной терапии при нефротической форме гломерулонефрита в течение первых 3—4 недель (гормонорезистентные варианты); обострения и рецидивы нефротической формы гломерулонефрита (гормонозависимые варианты), возникающие при снижении суточной дозы гормона или при его полной отмене; смешанная форма гломерулонефрита с нефротическим синдромом и умеренной гипертензией. Сочетание кортикостероидов с иммуносупрессантами усиливает иммунодепрессивный эффект и предотвращает угнетение кроветворения. В полной дозе иммуносупрессоры назначаются в стационаре на 6—8 недель, затем их дают в поддерживающей дозе (1/2 максимальной терапевтической) до окончания лечения.

Длительность лечения определяется индивидуально, в зависимости от динамики заболевания, переносимости препарата и возникновения побочных явлений. Иногда, в первые 3—4 дня лечения, назначают иммуносупрессоры в более высоких дозах с последующим переходом на общепринятые дозы. К побочным эффектам иммуносупрессоров относят подавления кроветворения (анемия, нейтропения, лимфопения, тромбопения, панцитопения); снижение бактерицидной активности сыворотки крови, титра комплемента, лизоцима, интерферона лейкоцитарного, бета-2-микроглобулина в крови; возможность обострения очаговой инфекции и возникновения септических осложнений и др. В этой связи лечение иммуносупрессантами требует строгого клинико-лабораторного контроля. Необходимо исследовать кровь 1 раз в 3—7 дней. При снижении лейкоцитов крови до 3000 необходимо уменьшать дозу цитостатика и повысить дозу преднизолона на 10—15 мг, назначить лейкостимулирующие средства. При снижении лейкоцитов крови до 2000 препарат отменяют, преднизолонотерапию продолжают до нормализации анализов крови, после чего терапию цитостатиками возобновляют. При стойкой и значительной панцитопении цитостатики отменяются.

Нестероидные противовоспалительные препараты — вольтарен (диклофенак), ортофен, индометацин, бруфен (ибупрофен) и др. подавляют активность ренина и синтез простагландинов в почках, снижают содержание кининогена в плазме, стабилизируют мембраны лизосом, уменьшают миграцию нейтрофилов в почку, ослабляют реализацию гистамина, подавляют агрегацию тромбоцитов и иммунную реакцию антиген—анти-тело, усиливают периферическое действие антидиуретического гормона, снижают протеинурию. Показаны при хронических гломерулонефритах, без гипертензии и почечной недостаточности; малоэффективны при гематурических формах. Противопоказаны при смешанной форме хронического гломерулонефрита со стойкой гипертензией, выраженном нефротическом синдроме. Доза индометацина — 2—3 мг на 1 кг массы в сутки. Лечение начинают с 1/3 дозы, увеличивая ее каждые 3—4 дня до терапевтической. Доза бруфена — до 800 мг/сут в 3—4 приема. Препарат принимают после еды, запивая молоком. Курс лечения — 3—6 месяцев и более.

Как известно, основным механизмом действия нестероидных противовоспалительных препаратов является ингибция активности фер-

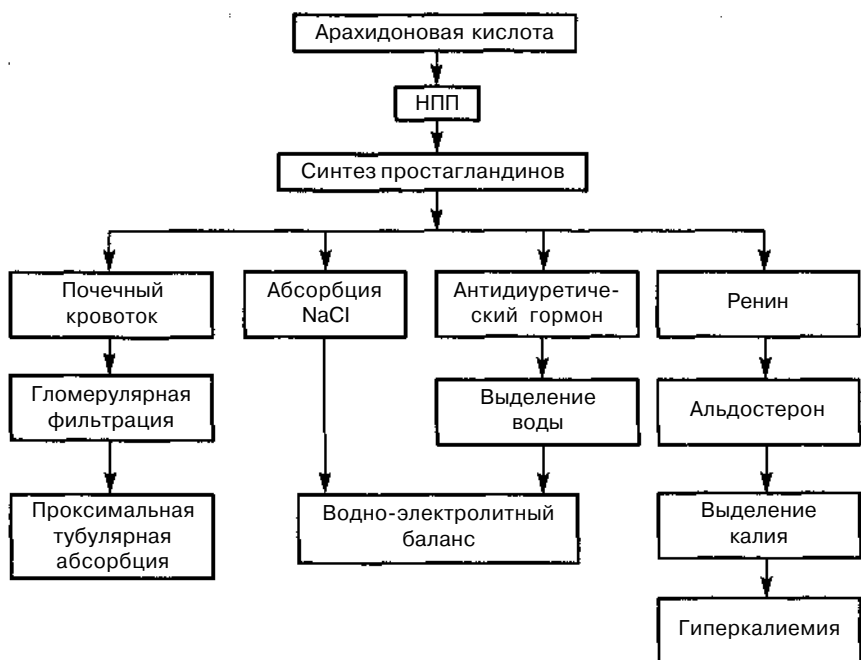


Рис. 76. Механизмы изменения функции почек под действием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПП)

мента циклооксигеназы, и тем самым — блокирование синтеза простагландинов, которые образуются в тканях из фосфолипидов (арахиновой кислоты) клеточной мембраны. Этот эффект нестероидных противовоспалительных препаратов имеет не только положительное значение, но и оказывает неблагоприятное влияние на функцию почек и вызывает некоторые побочные явления (диспепсия, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, иногда — желудочно-кишечное кровотечение, головная боль, крапивница).

На рисунке 76 представлен обобщенный патомеханизм влияния нестероидных противовоспалительных препаратов на функцию почек.

Под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов уменьшается почечный кровоток, снижается гломерулярная фильтрация и усиливается реабсорбция натрия, что приводит к задержке воды и соли с возникновением гиперкалиемии.

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия включает применение прямого антикоагулянта гепарина. Он влияет непосредственно на различные факторы свертывания крови, блокирует биосинтез тромбина, уменьшает адгезию и агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, активизирует фибринолиз, препятствует образованию тромбов, улучшает микроциркуляцию, обладает натрийуретическим, диуретическим, гипотензивным и иммуносупрессивным действием. Показаниями к назначению

гепарина являются: наличие отеочного синдрома, выраженной гиперлипидемии, ДВС-синдрома, признаков гиперкоагуляции, а также снижение функции почек, обусловленное внутрисосудистым свертыванием крови. Гепарин применяется чаще подкожно. Его вводят медленно, обычно — в четыре приема. Суточные дозы составляют от 100 до 300 ЕД на 1 кг массы. Действие его при подкожном введении начинается через 40—60 мин, продолжается 8—12 ч. При гломерулонефрите с массивным отеочным синдромом и при наличии почечной недостаточности гепарин целесообразно вводить внутривенно. Внутримышечные введения гепарина из-за быстрой его инактивации нежелательны. Курс лечения гепарином — 4—6 недель и более. Отмена препарата производится постепенно путем уменьшения разовой дозы. Лечение гепарином производится под контролем коагулограммы и времени свертывания крови по Ли-Уайту 1 раз в 3 дня. Эффективной считается доза гепарина, если время свертываемости крови увеличивается в 1,5—2 раза спустя 4—5 ч после подкожного введения, рекальцификация плазмы замедляется, тромбиновое время удлиняется, а толерантность к гепарину понижается. В последние годы у детей с гломерулонефритом применяется нетравматический аэрозольный метод введения гепарина. Суточная доза гепарина при аэрозольном введении составляет 500 ЕД на 1 кг массы. Ингаляции проводятся 2 раза (через 12 ч) в сутки 4 дня подряд с 3-дневным перерывом. При этом разовая доза (1/2 суточной) разводится в дистиллированной воде в соотношении 1:4. Для уменьшения общего объема вводимого в ингаляции раствора целесообразно использовать коммерческий гепарин с активностью 10 000 ЕД в 1 мл. Длительность процедуры — 10—15 мин. Для ингаляций используется ультразвуковой ингалятор, распыляющий растворы в монодисперстный аэрозоль, диаметр частиц которого не превышает 10 мкм. Техника процедуры не отличается от принятой в физиотерапии. При невозможности двухкратного введения ингаляции гепарина проводят однократно. В этом случае суточную дозу препарата разводят в дистиллированной воде в соотношении 1:2. Терапию при однократном введении проводят 5 дней подряд с 2-дневным перерывом. Курс аэрозольного лечения гепарином — 1,5—2 месяца. При передозировке гепарина возможны носовое и желудочно-кишечное кровотечение, усиление гематурии. В таких случаях рекомендуется использовать его антагонист — протамина сульфат в виде 1%-го раствора внутривенно капельно или медленно струйно под контролем свертываемости крови. Следует помнить, что 1 мг протамина сульфата (0,1 мл 1%-го раствора) нейтрализует 100 ЕД гепарина, если он введен через 15 мин после введения гепарина. Дозу протамина сульфата рассчитывают на количество гепарина, введенного в последние 4 ч.

Антикоагулянты непрямого действия (фенилин, неоидкумарин и др.) используются в детской нефрологии редко.

Антиагреганты повышают эффективность гепарина, препятствуют тромбоцитарному тромбообразованию путем изменения свойств тромбоцитов, улучшают микроциркуляцию в почках. Используются курантил в дозе 10—15 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 3—6 месяцев в сочетании с гепарином, цитостатиком и преднизолоном (четырёхкомпонентная терапия).

Иммунные нарушения, в частности, снижение функциональной активности Т-лимфоцитов-супрессоров, показателей неспецифического иммунитета, отмечаемые у больных гломерулонефритом, послужили основанием для использования иммуномодулирующих препаратов. До их назначения необходимо выяснить наличие иммунодефицита до возникновения гломерулонефрита, т.е. до назначения иммунодепрессантов, поскольку иммунодефицит всегда возникает в процессе лечения глюкокортикостероидами и цитостатиками.

В период разгара у больных с нефротической и смешанной формой гломерулонефрита довольно часто отмечается снижение интерферонообразования и фагоцитоза лейкоцитов. В таких случаях показано введение человеческого интерферона интраназально или в виде ингаляций 2 раза в день в течение 2—3 недель.

Наличие у больных гломерулонефритом снижения функции Т-лимфоцитов-супрессоров, изменения соотношения между Т- и В-лимфоцитами является основанием к применению левамизола, который обладает уникальной способностью корректировать функции иммунокомпетентных клеток.

Одними из первых в детской нефрологии на нашей кафедре для лечения гломерулонефрита был применен левамизол и разработана схема его назначения. Левамизол назначают в суточной дозе 2—2,5 мг на 1 кг (но не более 150 мг) 3 дня в неделю с последующим 4-дневным перерывом, обычно 8—12 циклов), под контролем иммунограммы. Препарат способствует нормализации показателей иммунной системы организма, более быстрому угасанию симптомов, уменьшает протеинурию, удлиняет ремиссию и позволяет уменьшить дозу иммунодепрессантов.

При лечении цитостатиками рекомендуется применение лизоцима (2—4 мг на 1 кг в сутки) путем ингаляций в течение 2 недель или прерывисто по 3 дня в неделю. В качестве иммуномодуляторов можно применять также препараты тимуса — тималин (внутримышечно по 10—20 мг ежедневно в течение 3 недель) и тактивин (0,01%-й раствор подкожно 1 раз в сутки по 0,1—0,3 мл).

Структурно-функциональные нарушения клеточных мембран почечной ткани, возникающие обычно при гломерулонефрите, устраняются мембранно-стабилизирующей и антиоксидантной терапией. Назначают димефосфон в дозе 30—50 мг на 1 кг в сутки, курс лечения — 2—3 недели; карнитина хлорид, липоевую кислоту, унитол, окись магния, эссенциале, витамины В₆, А, Е, аевит и др.

Очень трудным является лечение больных с острым гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом и гематурической формой хронического гломерулонефрита. В комплексном лечении больных используют нестероидные противовоспалительные средства, хинолиновые препараты, стабилизаторы мембран, антикоагулянты и дезагреганты.

Таким образом, в комплексном лечении можно выделить базисную терапию (режим, диета, витамины, антибиотики, антигистаминные и другие препараты), которую назначают при всех формах гломерулонефрита, и патогенетическую, строго индивидуализированную терапию: при

гематурических формах — гепарин, курантил, противовоспалительные препараты (аспирин, индометацин, бруфен, вольтарен), хинолиновые средства (делагил, плаквенил); при нефротических — глюкокортикостероиды, гепарин, курантил (дипиридамол), цитостатики, нестероидные препараты, а при выявлении атопических реакций — интал или задитен; при смешанных — четырехкомпонентная терапия: глюкокортикоид, иммуносупрессант (в период отсутствия отеков и гипертензии), гепарин и курантил (при наличии симптомов гиперкоагуляции и нарушения микроциркуляции).

Возможность хронизации гломерулонефрита требует этапного лечения больных, преемственности и непрерывности наблюдения. В активной фазе болезни ребенок получает комплексную терапию в стационаре, затем дети в неактивном периоде заболевания находятся на реабилитации в условиях поликлиники.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ. Независимо от варианта течения гломерулонефрита все дети подлежат диспансерному наблюдению нефрологом и участковым педиатром поликлиники не менее 5 лет от начала полной клинико-лабораторной ремиссии. Диспансеризация предусматривает активное наблюдение и лечение, своевременное выявление обострения и профилактику рецидивов заболевания, осуществление реабилитационных мероприятий.

После выписки ребенка продолжается его медикаментозное лечение, назначенное в стационаре. При лечении цитостатиками и кортикостероидами дети находятся на домашнем режиме. В течение года запрещаются занятия физкультурой в общей группе, не рекомендуются ортостатические нагрузки, купания в открытых водоемах. Выявление обострения в амбулаторных условиях достигается регулярными осмотрами ребенка (ежемесячно на первом году и ежеквартально в течение последующего диспансерного наблюдения) с обязательным измерением артериального давления и исследованием мочи и крови. В случаях выявления рецидива необходима своевременная коррекция режима, питания, медикаментозной терапии, учебной и физической нагрузки, санация очагов хронической инфекции. При проведении прерывистого курса лечения иммуносупрессантами и глюкокортикостероидами возможны побочные явления, которые также требуют коррекции. Поскольку причиной обострения часто являются интеркуррентные заболевания, важна правильная тактика врача в этот период — ребенку назначается постельный режим, антибиотики на 8—10 дней, антигистаминные препараты, симптоматические средства и др. Детям, которые находятся на цикловом лечении преднизолоном и цистатином, дозы препаратов увеличивают и дают непрерывно в течение 7—10 дней с последующим переходом на исходную дозу циклового лечения.

Ребенку рекомендуется 1 раз в году даже при полной клинико-лабораторной ремиссии проводить комплексное обследование в стационаре с целью контроля за состоянием функций почек (определяют креатинин и мочевины крови, протеинограмму, холестерин, клиренс эндогенного креатинина, показатели тубулярных функций и реносцинтиграфии).

Важным аспектом диспансеризации является санация очагов хронической инфекции, которую начинают проводить еще в стационаре. Тонзиллэктомия больным, не лечившимся иммунодепрессивными препаратами, можно проводить при необходимости не ранее чем через 2 месяца по достижении ремиссии. Детям, которые получали глюкокортикоиды, цитостатики и хинолиновые препараты, тонзиллэктомия следует проводить только через 2 месяца после окончания лечения.

Профилактические прививки противопоказаны в течение всего периода диспансерного наблюдения и должны проводиться только по эпидемиологическим показаниям. При травме следует вводить только столбнячный анатоксин, а при прямом контакте с больным вирусным гепатитом — гамма-глобулин.

Диспансеризация детей с хроническим гломерулонефритом проводится весь период детства с последующей передачей врачам-терапевтам.

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит имеет значительные особенности патогенеза, течения и лечения и поэтому требует отдельного рассмотрения.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) у детей встречается в 9,5% случаев при терминальной почечной недостаточности. У взрослых БПГН наблюдается в среднем в 2—8% всех случаев гломерулонефрита. За последние годы участились случаи быстро прогрессирующего течения с двумя возрастными пиками повышения заболеваемости: у детей в возрасте 9—15 лет и у взрослых в возрасте 30—40 лет.

Пожалуй, ни одна из форм гломерулонефрита не имеет такого количества синонимов: быстро прогрессирующий, подострый (злокачественный), экстракапиллярный пролиферативный, острый олигоанурический, гломерулонефрит с «полулуниями» и др. В зарубежной литературе общепринят термин БПГН, который тождественен понятию подострого (злокачественного) гломерулонефрита (ПЗГН), принятого в нашей стране в соответствии с классификацией первичного гломерулонефрита у детей.

ЭТИОЛОГИЯ. Развитие БПГН отмечено после острых респираторных вирусных заболеваний, стрептококковой инфекции (ангины, скарлатины, пиодермии), переохлаждения, повторной вакцинации, ветряной оспы, а также как проявление системного заболевания — геморрагического васкулита, узелкового периартериита, системной красной волчанки, бактериального эндокардита, хронического рецидивирующего панкреатита, сахарного диабета, злокачественных новообразований, лимфомы, гранулематоза, синдрома Гудпасчера. В ряде случаев описана трансформация острого постстрептококкового и мезангиопрлиферативного IgA-гломерулонефрита в быстро прогрессирующий. Это указывает на широкий этиологический спектр данной формы заболевания.

В экспериментальных условиях БИГН получен у животных после введения элюированного гамма-глобулина, интерферона, эпинефрина, иммунизации гомо- и гетерологичным антигеном базальной мембраны клубочка с адьювантом Фрейнда.

Таким образом, БПГН может быть результатом взаимодействия с организмом различных этиологических факторов, что приводит к большому разнообразию клинических, биохимических и морфологических проявлений заболевания. Существует мнение, что БПГН является общим финалом течения нескольких патогенетически различимых вариантов болезни.

Морфологическая картина изменений почек у детей, больных БПГН, довольно хорошо изучена.

При световой микроскопии отмечается диффузная инфильтрация паренхимы лимфоцитами, плазматическими клетками и полиморфно-ядерными лейкоцитами, а также фиброз, фиброзная экссудация, разрывы капиллярной стенки и боуеновой капсулы, умеренная пролиферация эндотелиальных и мезангальных клеток с образованием «полулуний».

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов почек больных БПГН обнаруживаются отчетливые субэпителиальные депозиты, которые имеют форму «горбов» или «шипов» (humps) и располагаются в различных участках гломерул и капиллярных петлях.

По мнению большинства нефрологов, морфологическая картина имеет не только диагностическое значение, но и существенно влияет на прогноз заболевания. Так, поражение до 80% клубочков почки практически свидетельствует о неблагоприятном исходе заболевания, а наличие «полулуний» в 20—40% клубочков указывает на возможный благоприятный исход при правильном своевременном лечении.

Однако до сих пор патогенетические механизмы БПГН, приводящие к указанным выше морфологическим изменениям почек, остаются нераскрытыми.

ПАТОГЕНЕЗ. Первоначально в патогенезе большое значение придавали внутрисосудистой коагуляции, так как в области «полулуний» наблюдали отложение фибриногена или фибрина. Фибрин или другие продукты системы гемокоагуляции просачиваются из капилляров, заполняя разрывы в базальной мембране и создавая первоначальный патологический процесс.

Вместе с тем, большинство исследователей склонны считать, что в основе БПГН лежат иммунопатологические механизмы, так как растворимые иммунные комплексы антиген—антитело способны активировать фактор Хагемана и тем самым могут инициировать процесс гемокоагуляции. Наличие у больных БПГН электронно-плотных депозитов иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулины, пропердин и другие фракции комплемента, позволяет предполагать иммунокомплексную природу заболевания. Чаще в составе иммунных комплексов выявляют IgG, реже — IgM и IgA. Иммуноглобулины других классов (E и D) были обнаружены только у больных БПГН на фоне системной красной волчанки. Полагают, что иммунокомплексный тип БПГН есть результат

фиксации в гломерулах комплексов экзогенных антигенов и их антител. Однако иммунокомплексные повреждения при БПГН могут развиваться при отсутствии иммунных депозитов при повторном введении антигенов и поддержании их избытка в организме.

У части больных БПГН может быть обусловлен антителами к базальной мембране гломерул (ГБМ) и связан с анти-ГБМ-антителами. По данным Б. Альбини и соавторов (1982), анти-ГБМ-антитела в сыворотке крови и в почечных элюатах определяются у 30—40% больных БПГН, а с помощью электронной и иммунофлуоресцентной микроскопии обнаруживается яркое линейное свечение IgG на базальной мембране клубочков. Анти-ГБМ-антитела, как правило, выявляются в почечной ткани в течение многих месяцев.

На основании выявления различных типов антител различают следующие варианты течения БПГН:

1) анти-ГБМ-антитела:

- легочное кровотечение — синдром Гудпасчера;
- без поражения легких;

2) отложения иммунных комплексов:

- анти-ДНК-антитела — системная красная волчанка;
- антистрептококковые антитела — постстрептококковый гломерулонефрит;
- другие — криоглобулины, IgA-нефропатия, капилляротоксический гломерулонефрит;

3) антинейтрофильные цитоплазматические антитела:

- легочный васкулит — гранулематоз Вегенера;
- Churg-Strauss syndrome;
- системный артериит;
- идиопатический гломерулонефрит;

4) другие иммунные гломерулонефриты.

Таким образом, обнаружение при БПГН линейного, гранулярного или диффузного свечения депозитов дает повод рассматривать болезнь как причастную в равной мере к иммунокомплексному и к антительному механизмам патогенеза. Но этим не исчерпывается многообразие патогенетических механизмов заболевания. Считают, что иммунные депозиты в клубочках имеют менее важное значение в повреждении почек при БПГН, чем другие факторы, поскольку отсутствие депозитов не коррелирует с другими клиническими и патоморфологическими данными. Полагают, что «полулуния» — результат разрушения базальных мембран капилляров гломерул. Такие ГБМ могут способствовать просачиванию фибриногена и эритроцитов в капсулу Боумена и ускорять образование «полулуний». Следовательно, эти авторы отрицают существенную роль иммунологических повреждений в патогенезе БПГН.

Некоторые исследователи считают, что в образование «полулуний» включаются пролиферирующие висцеральные клетки. При изучении гломерул больных БПГН в культуре тканей было установлено, что «полулуния» — результат не пролиферации клеток, а скопления макрофагов. Последующие экспериментальные работы подтвердили появление макрофагов в капсуле Боумена, где они, фагоцитируя фибрин, превра-

щаются в эпителиоидные и гигантские клетки, участвуя в образовании «полулуний». Это представляет значительный интерес из-за сходства указанной реакции с хроническим гранулематозным воспалением.

Итак, до настоящего времени в отношении патогенеза БПГН мнения расходятся. Можно согласиться с авторами, которые предполагают не только клинико-морфологическую гетерогенность заболевания, но и его различный патогенез.

Чрезвычайно важным и актуальным представляется вопрос, является ли БПГН длительно подготовленным заболеванием или это результат гиперергической молниеносной реакции организма на взаимодействие с этиологическим агентом.

Закономерен также вопрос о принципиальных различиях иммунопатогенеза быстро- и медленнопрогрессирующих форм гломерулонефрита. Принципиальное различие заключается, по-видимому, в характере внутренней реактивной детерминации иммунного ответа организма. У детей, больных БПГН, имеется либо дефект генетического контроля иммунного ответа (на это указывает гиперергический характер заболевания), либо нарушение первичного (макрофагального) иммунологического распознавания (имеется неиммунный тип заболевания).

Это предположение объясняет относительную редкость болезни, ее возрастную закономерность, которая во многом может предопределяться функциональной активностью генома, и некоторые клинико-морфологические и иммунопатологические особенности. В качестве подтверждения этого предложения можно привести результаты HLA-типирования. У 60% больных БПГН обнаруживаются HLA-антигены DR2 (в контроле — 28,7%) и частота редкой аллели BfF значительно выше (0,466), чем в контроле.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина заболевания достаточно полно описана в последние годы. Клиника БПГН у детей имеет определенные особенности. Это наиболее тяжелая форма иммунопатологического поражения почек. Заболевание отличается бурным началом, прогрессирующим злокачественным течением, трудно поддаётся лечению и часто имеет неблагоприятный прогноз.

Для клинической картины БПГН у детей наиболее характерны отеки, гипертония (у 80—85%), анемия, гипергамма-глобулинемия, выраженная гематурия и протеинурия. В большинстве случаев уже спустя 3—4 дня от начала болезни общее состояние больного становится тяжелым, отмечаются резко выраженная вялость, адинамия, часто — головная боль, рвота, лихорадка (38—39° С), быстро прогрессирующая бледность кожи и слизистых оболочек, боль в пояснице, олигоанурия. Артериальное давление превышает возрастные показатели на 5,3—8 кПа (40—60 мм рт. ст.) и более, отличается устойчивостью и отсутствием тенденции к нормализации, несмотря на прием гипотензивных средств. Довольно быстро определяются симптомы гипертрофии левого желудочка и нарушение функций сердца, выявляются изменения глазного дна (кровоизлияния в сетчатку, отек диска зрительного нерва и др.). Отеки развиваются рано, нарастают быстро, распространяясь равномерно по всему телу. Нередко

появляется жидкость в серозных полостях. Печень и селезенка увеличиваются в связи с отеком паренхимы.

У детей в возрасте 3,5—14 лет с БПГН в 72% случаев заболевание протекает с острым нефритическим синдромом и прогрессирующей почечной недостаточностью. У остальных 28% детей течение заболевания характеризовалось нефротическим синдромом или, очень редко, неспецифическими симптомами.

У больных БПГН в первые дни заболевания относительная плотность мочи высокая. Вскоре возникает гипо- или изостенурия. Раннее появление этого симптома говорит о нарушении концентрационной способности почек, злокачественном течении процесса и гибели большого числа функционирующих нефронов. Протеинурия неселективная, потери белка с мочой могут составлять 3 г/сут и более. Всегда в мочевом осадке имеется гематурия, лейкоцитурия (30—50 экз. в поле зрения) и цилиндрурия (гиалиновые, эпителиальные и зернистые цилиндры 3—8 экз. в поле зрения). У таких больных рано развивается анемия, отмечается нередко нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. Обращает на себя внимание высокое содержание в крови мочевины и креатинина, холестерина, гипопроteinемия и диспротеинемия за счет резкого снижения альбуминов и повышения альфа-2-, бета- и особенно гамма-глобулинов. Значительно снижается клубочковая фильтрация. Появляется множество экстраренальных симптомов, указывающих на вовлечение в процесс различных органов и систем.

ЛЕЧЕНИЕ. Вопрос патогенетического лечения БПГН у детей является чрезвычайно сложным. Применение средних доз стероидов или иммуносупрессивных средств дает малоутешительные и неубедительные результаты, а спонтанные ремиссии наблюдаются крайне редко. Применение же больших доз глюкокортикоидов при лечении БПГН у взрослых более успешно. Используют внутривенное введение метилпреднизолона 1 г/сут в течение 7 дней с последующим переходом на пероральное применение преднизолона 80 мг/сут в течение 7 дней и 60 мг/сут в течение 14 дней. По данным авторов, подобное лечение БПГН приносит успех, если начать рано и проводить больным с нормальным артериальным давлением и минимальным интерстициальным фиброзом.

Значительно лучшие результаты лечения получены при комбинированном применении азатиоприна с преднизолоном в течение длительного времени. Преимущества комбинации стероидов и цитостатиков убедительно показаны при сравнительном изучении. Благоприятное влияние иммуносупрессивной терапии определялось улучшением морфологической характеристики БПГН в виде уменьшения количества «полулуний» и некоторого увеличения числа гиалинизированных гломерул.

На основании этих данных А.М. Robson с соавторами в 1978 году была экспериментально обоснована и клинически апробирована так называемая «ударная» (pulse) терапия сверхбольшими дозами внутривенно вводимого метилпреднизолона (по 30 мг/кг в сутки в течение 5—6 дней) с последующим переходом на продолжительное лечение преднизолоном, азатиоприном или циклофосфамидом.

Некоторые авторы рекомендуют применять на фоне лечения преднизолоном большие дозы гепарина в течение 50 дней и последующее назначение комбинации антикоагулянтов и антиагрегантов (дипиридамол, варфарин, сульфинциразон) в дозах, необходимых для снижения протромбированного индекса на 20% от исходного. Эффект от применения гепарина наблюдается только при экстракапиллярной пролиферации с фибриноидными депозитами и отсутствует при склерозировании клубочков. Считают, что лечение антикоагулянтами требуется только больным с наличием «полулуний» более чем в 50% гломерул, но без продолжительной олигоанурии. Однако, по наблюдениям некоторых нефрологов, у больных довольно часто отмечаются геморрагические осложнения. Поэтому представляются интересными результаты лечения БПГН преднизолоном в комбинации с малыми, так называемыми «фиброзными» дозами гепарина по 8000 ЕД/сут, которые способны задерживать прогрессирование почечной недостаточности без побочных явлений. Вместе с тем, по некоторым данным, добавление гепарина к иммунодепрессивной терапии несущественно сказывается на результатах лечения.

Для лечения БПГН предлагается также комбинированная иммуносупрессивно-антикоагулянтная («четвертная») терапия: преднизолон, цитостатики, гепарин, дипиридамол, иногда заменяемый варфарином. Авторы отмечали стабилизацию функции почек у больных БПГН или даже улучшение при лечении указанными препаратами.

В нефрологической литературе имеется сообщение о принципиально новом подходе к лечению БПГН с помощью иммуномодулирующего препарата левамизола, но только дальнейшие клинические наблюдения помогут оценить его терапевтическую эффективность.

Накапливается опыт успешного лечения БПГН методом плазмафереза. Обмен плазмы способствует быстрому клиническому улучшению состояния больных и выведению иммунных комплексов.

Активно обсуждается лечение БПГН с помощью пересадки почек, дискутируются показания для трансплантации. Большинство нефрологов считают, что трансплантация почек при БПГН может быть успешной и выполняться с наименьшим риском только в период, когда циркулирующие иммунные комплексы и антитела к ГБМ не определяются.

Таким образом, БПГН у детей представляет довольно четко очерченную форму гломерулонефрита, в основе которой лежат различные патогенетические механизмы и клинико-морфологические варианты заболевания. Но дальнейшей разработки требуют критерии ранней диагностики и оптимальных схем лечения этого заболевания.

IgA-ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

IgA-гломерулонефрит, известный в настоящее время больше как IgA-нефропатия или болезнь Берже, это идиопатический мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, характеризующийся депозитами, состоящими преимущественно из IgA в мезангиальной области клубочков, а

клинически — гематурическим синдромом с приступами макрогематурии, чаще в сочетании с умеренной протеинурией.

В 1967 г. J. Berger et al. первыми у больных с рецидивирующей гематурией в биоптатах почек описали отложение в мезангии клубочков иммуноглобулинов А и G. Уже на следующий год J. Berger и N. Hinglais (1968) опубликовали более подробные данные о заболевании, характеризовавшемся преимущественным отложением IgA и фибриногена в мезангии и клинически проявлявшееся доброкачественной рецидивирующей гематурией.

Наряду с термином «IgA-нефропатия», это заболевание в литературе обозначается такими синонимами как болезнь Берже, идиопатическая возвратная макрогематурия, очаговый пролиферативный гломерулонефрит, доброкачественная рецидивирующая гематурия, идиопатический IgA-нефрит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. IgA-нефропатия — это довольно распространенная патология, которая в Европе, Азии и Австралии составляет 20—40% всех случаев первичного повреждения гломерул. Наиболее часто заболевание встречается в Японии, вследствие, вероятно, широкого использования скринирующих программ для выявления патологии почек среди школьников. Реже IgA-нефропатия встречается в США и Канаде, и очень редко в Центральной Африке.

Наиболее полные данные об эпидемиологии IgA-нефропатии почти за 20-летний период наблюдения в штате Кентукки (США) приведены недавно. Согласно этим данным, если распространенность IgA-нефропатии в 1974—1979 гг. составляла 5,4 случая на 1 млн населения, то в 1990—1994 гг. она возросла до 12,4 случаев на 1 млн населения.

В детском возрасте IgA-нефропатия является одной из наиболее распространенных форм первичных гломерулопатий и самой частой причиной гематурии. В частности, эта патология, по данным литературы, наблюдается у 12% детей, подвергнутых нефробиопсии и в 14—26% является причиной всех случаев рецидивирующей гематурии. По некоторым результатам исследований, болезнь Берже обнаруживается у 44,4% детей с гематурической формой ГН.

IgA-нефропатия может возникать в любом возрасте, но наиболее часто у детей болезнь Берже диагностируется в возрасте от 3 до 16 лет. Мальчики болеют в 2—3 раза чаще, чем девочки. Соотношение мальчиков к девочкам при этой патологии составляет от 1,1:1 до 2,7:1 и выше.

На протяжении ряда лет течение IgA-нефропатии рассматривалось как доброкачественное, и лишь длительный катамнез позволил сделать вывод о том, что она является нередкой причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) как у взрослых, так и у детей. Имеющиеся в литературе данные указывают, что IgA-нефропатия в 7—30% случаев является причиной терминальной стадии ХПН. Распространенность развития терминальной стадии ХПН вследствие IgA-нефропатии составляет 5,5 случаев на 1 млн населения (8,4 среди мужчин и 2,7 среди женщин соответственно). Только в США в 1991 году на лечение больных IgA-нефропатией с помощью гемодиализа и трансплантации почек было затрачено более 8 млрд долларов.

ЭТИОЛОГИЯ. До сегодняшнего дня вопросы, связанные с этиологией IgA-нефропатии, являются предметом дискуссий. IgA-нефропатия может быть самостоятельным заболеванием или синдромом. Следовательно, по происхождению выделяют первичную (идиопатическую) IgA-нефропатию и вторичную. Вторичная IgA-нефропатия рассматривается как синдром при различных заболеваниях: геморрагическом васкулите, системной красной волчанке, анкилозирующем спондилите, герпетическом дерматите, псориазе, целиакии, ВИЧ-инфекции и др.

Некоторыми авторами поднимается вопрос о неправомерности раздельной идентификации IgA-ГН и капилляротоксического нефрита, возникающего при геморрагическом васкулите, учитывая общность клинико-иммуноморфологических характеристик этих заболеваний.

Этиологию заболевания связывают с вирусной или бактериальной инфекцией верхних дыхательных путей, а также с HBV-инфекцией. Этиологическими факторами могут являться вирус гриппа, вирус Эпштейна—Барра, HBV, стрептококки группы А, стафилококки. Установлена связь IgA-нефропатии с вирусом парагриппа, поскольку у больных с данной патологией обнаружен антиген вируса парагриппа в почечных биоптатах и антитела к нему в крови. Недавно опубликованы данные о выявлении антигена цитомегаловируса в мезангиальных клетках почек больных IgA-нефропатией.

Давно было замечено, что у больных IgA-нефропатией чаще обычного из зева выделяется *Haemophilus parainfluenzae* (HPI), но только недавно в составе гломерулярных депозитов были идентифицированы антигены наружной мембраны HPI, а в сыворотке крови выявлены повышенные уровни антител против указанных антигенов. Это открывает новые перспективы исследования причин возникновения IgA-нефропатии.

В составе циркулирующих IgA-содержащих иммунных комплексов были обнаружены овальбумин, бычий сывороточный альбумин, фибронектин и другие антигены (*табл. 94*).

Таблица 94

Антигены и специфические антитела, выявляемые при IgA-нефропатии

Эндогенные антигены	Экзогенные антигены
ДНК Ламинин Фибронектин Эндотелий IgG IgM IgA	Пищевые глиадин бычий, сывороточный альбумин овальбумин казеин Бактериальные пневмококки кишечная палочка Вирусные парагрипп гепатит В простой герпес цитомегаловирус вирус Эпштейна—Барра

ПАТОГЕНЕЗ. В настоящее время патогенез IgA-нефропатии нельзя считать окончательно установленным, но благодаря многочисленным работам, посвященным IgA-нефропатии у детей и взрослых, имеется новая информация, касающаяся патогенеза заболевания.

Прежде всего, следует обратить внимание, что у больных IgA-гломерулонефритом выявляется повышенная иммунная реакция на антигенную стимуляцию, которая имеет генетическую детерминированность, обуславливающую склонность к возникновению заболевания. При болезни Берже выявлена повышенная частота встречаемости антигенов HLA B35 и DR4. Ассоциация антигенов гистосовместимости DR4 и Bw35 обнаружена у 15% больных с IgA-нефропатией и лишь в 3,3% случаев в контрольной группе. Кроме того, в результате ДНК-типирования у больных с данной патологией была выявлена частая ассоциация с генами HLA DQW4, DQW8, DQW9.

В настоящее время в патогенезе IgA-нефропатии выделяют несколько концепций развития данной патологии. В соответствии с одной из них болезнь Берже рассматривают как иммунокомплексное заболевание. В настоящее время этот механизм является наиболее признанным. Правомерность данной гипотезы подтверждается гранулярным типом отложений IgA-содержащих иммунных комплексов, выявлением ЦИК, содержащих IgA. В качестве пускового механизма рассматриваются реакции на различные экзогенные (пищевые, вирусные, бактериальные) и эндогенные (почечные структуры или IgA, которые приобрели антигенные свойства) антигены. Мезангиальные депозиты могут возникать за счет отложений сформированных ранее циркулирующих ИК или после реакции IgA-антител с антигенами, которые ранее были «имплантированы» в мезангиум. Локальное повреждение вызывается, вероятно, активированным через альтернативный путь и связанным C3, а также различными медиаторами, образованными мезангиальными клетками.

Следует отметить, что многочисленными исследованиями в настоящее время при IgA-нефропатии выяснены определенные характеристики IgA, циркулирующего в крови и находящегося в почках. В почечных депозитах обнаружен изотип IgA1 и полимерная форма IgA, тогда как субкласс IgA2 и секреторный компонент не были выявлены. Обращает внимание, что в IgA, выделенном из почек, повышено отношение лямбда/каппа легких цепей по сравнению с сывороточными IgA и он имеет более отрицательный заряд, т.е. обладает более анионными свойствами и повышенной способностью к отложению в гломерулах.

В сыворотке крови больных IgA-нефропатией увеличена концентрация IgA, преимущественно изотипа IgA1 с превалированием легких цепей лямбда класса и катионных свойств, обусловленных потерей сиаловых кислот. При этом уровень секреторного IgA был в пределах нормы. Содержание и соотношение IgA1 и IgA2 в слюне не повышено и не изменено. Известно, что в норме 80% сывороточного IgA представлено его мономерной фракцией. При болезни Берже одни авторы обнаружили увеличение полимерной фракции циркулирующего IgA, однако другие исследователи такой закономерности не выявили. Однако гематурия сопровождала только случаи заболевания с повышением полимерной фракции IgA.

Таким образом, можно полагать, что полимерные и анионные макромолекулы IgA, обладающие более отрицательным зарядом, имеют большую способность к депонированию в гломерулах. Более того, при исследовании зарядно-селективной функции гломерулярного барьера у детей и взрослых с болезнью Берже установлено значительное уменьшение или исчезновение анионных участков на lamina rara externa гломерулярной базальной мембраны.

Помимо увеличения концентрации IgA в крови и различных секретах, у больных IgA-нефропатией обнаруживается повышенное содержание IgA-содержащих иммунных комплексов. Эти комплексы могут быть полимерными IgA, агрегатами IgA-IgG или истинными комплексами антиген—антитело. В составе ЦИК преобладает субкласс IgA1. Считают, что отложение IgA1 в мезангии связано с нарушением процесса О-гликозилирования в шарнирной области в результате дефекта процессов посттрансляции. При этом установлено, что у больных наблюдается снижение активности ряда механизмов, которые обеспечивают элиминацию ИК. В частности, наблюдается снижение активности моноцитарно-макрофагальной системы и специфическая редукция клиренса полимерного и агрегированного IgA. Это подтверждают результаты исследований, которые у больных IgA-нефропатией выявили уменьшение экспрессии СЗЬ-рецепторов (CR1) в гломерулах. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что при данном заболевании нарушено удаление комплексов антиген—антитело, поскольку на ИК связан СЗЬ, то рецептор CR1 участвует в удалении ИК, способствуя их переносу эритроцитами в печень или фагоцитированию макрофагами.

Однако в настоящее время не доказано, что ЦИК обладают патогенным потенциалом или представляют собой комплексы антиген—антитело, но при этом показано, что они могут содержать другие классы иммуноглобулинов (G, M) или компоненты (фибронектин и др.). Так, у 18% больных в гломерулярных депозитах выявлены IgM и Clq, а в 2/3 случаев IgA-нефропатии в депозитах наряду с IgA обнаруживаются IgG, а IgG-содержащие иммунные комплексы выявляются в 64% случаев заболевания. На этом основании предполагают, что болезнь Берже является IgG-опосредованным заболеванием.

Согласно второй гипотезы, которая является как бы продолжением первой, иммунокомплексное повреждение почек при IgA-нефропатии возникает в связи с нарушением целостности слизистых оболочек и избыточной продукции IgA в ответ на пищевые и бактериальные антигены с последующим их отложением в почках. При болезни Берже в патогенезе заболевания основную роль играет антигенная стимуляция пищевым белком глютеном. При этом глиадиновая фракция данного белка, очевидно, связывается с монозилглюкопротеином кишечника и способствует выработке антител и формированию IgA-содержащих иммунных комплексов с последующей их фиксацией в почках, в кровеносных сосудах кожи и мышц. Однако известно, что отложившийся в клубочках IgA по своей природе не является только IgA слизистых оболочек.

В соответствии с аутоиммунной гипотезой развития IgA-нефропатии при данном заболевании образуются антитела против эндогенных анти-

генов, являющихся нормальными компонентами клубочка (например ламинин). Инфекционные агенты также способны индуцировать аутоиммунные реакции путем поликлональной активации В-клеток или образования антител, перекрестно-реагирующих с нормальными антигенными детерминантами почек, вызывая клиническую IgA-нефропатию.

Одним из возможных механизмов возникновения болезни Берже может быть нарушение регуляции в системе синтеза IgA. Многочисленные исследования, продемонстрировавшие при данном заболевании значительное, возможно неконтролируемое, увеличение продукции IgA (за счет субкласса A1) в костном мозгу и слизистых оболочках, дают основание предполагать первичную «поломку» в этой системе. В частности, одним из регуляторов уровня сывороточного IgA являются Fc альфа-рецепторы, поверхностная и цитоплазматическая экспрессия которых на моноцитах и нейтрофилах у больных значительно снижена. При этом была выявлена отрицательная коррелятивная связь между экспрессией Fc альфа-рецепторов на клетках крови и уровнем сывороточного IgA. Кроме того, усиленная продукция IgA у больных имеет генетическую основу. Можно полагать, что IgA из-за своего количественного переизбытка и/или из-за изменения своих физико-химических свойств откладывается в клубочках, приводя к клинко-морфологическим изменениям, характерным для болезни Берже.

Анализ результатов многочисленных исследований позволяет предположить, что патогенезу IgA-гломерулонефрита важную роль играют цитокины, которые являются важным элементом иммунного ответа. При их исследовании у больных IgA-нефропатией оказалось, что у них увеличена продукция интерлейкина-2 (IL-2) и повышена экспрессия рецепторов к IL-2 и IL-4, а также повышен синтез гамма-интерферона. Но добавление IL-2 к культуре мононуклеаров больных IgA-нефропатией не повышает синтез субклассов IgA. Кроме того, у 40% больных в моче обнаруживается IL-6 и его экскреция повышена, но в сыворотке крови больных IL-6 не определяется. Известно, что IL-6 способен увеличивать мезангиальную пролиферацию и продукцию IgA В-лимфоцитами.

При IgA-нефропатии в моче обнаружены IL-1-(beta) и фактор некроза опухоли (TNF-alpha) (у 82,8% и 90% больных соответственно), и их концентрация более высокая, чем у здоровых людей. Концентрация IL-1-(beta) в моче коррелирует с тяжестью гломерулярных и тубулоинтерстициальных нарушений, а также степенью протеинурии. Уровень TNF-alpha в моче был более высоким у больных с мезангиальным склерозом и его концентрация имела отрицательную корреляционную связь с клиренсом эндогенного креатинина.

Лимфоциты периферической крови больных IgA-нефропатией при культивировании с Ф ГА обладают повышенной способностью к продукции таких цитокинов, как IL-10, IL-2 и гамма-интерферона, но не IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF-alpha), тогда как при стимулировании ЛПС повышена продукция только IL-10 по сравнению с контролем. Повышенная способность к продукции цитокинов при стимуляции лимфоцитов подтверждает наличие повреждения в системе взаимоотно-

шений моноциты—Т-клетки у больных. Увеличение продукции IL-10 может сказываться, в конечном счете, на повышении количества IgA-синтезирующих лимфоцитов в костном мозге. Возможно, что высокий уровень эндогенного IL-10 нарушает регуляцию эффекторных функций моноцитов (или, возможно, АПФ) и, следовательно, синтез IgA слизистыми оболочками. Это предположение основано на том, что добавление IL-10 в культуру мононуклеаров периферической крови больных IgA-нефропатией значительно снижает синтез IgA1 и IgA2 по сравнению с культурой клеток здоровых людей. В аналогичном опыте с добавлением трансформирующего фактора роста-бета (TGF-beta) наблюдается угнетение синтеза всех субклассов IgA как больных, так и здоровых. Однако когда в культуру клеток одновременно добавляют IL-10 и TGF-beta, то у больных и здоровых людей преобладал синтез IgM, но с более низким синтезом IgM, IgG, IgA1 и IgA2 культурой мононуклеаров, выделенных от больных IgA-нефропатией.

На основании полученных результатов полагают, что в периферической крови у больных IgA-нефропатией содержатся более зрелые и дифференцированные В-лимфоциты. При этом отсутствует дисрегуляция синтеза IgA и IgA1, что, по мнению исследователей, не подтверждает гипотезу о первичной гиперпродукции IgA у больных IgA-нефропатией.

В моче больных IgA-нефропатией наблюдается высокий уровень моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), содержание которого значимо коррелирует с активностью заболевания, т.е. с количеством мочевых цилиндров и протеинурией. При гистохимическом исследовании биоптатов почек оказалось, что MCP-1 выявляется в эндотелиальных клетках сосудов, эпителиальных клетках канальцев и мононуклеарных клетках интерстициальных инфильтратов. С другой стороны, наблюдается повышение в моче уровня IL-8, но только при остром течении заболевания, и его уровень коррелировал с гломерулярной эндокапиллярной пролиферацией и степенью гематурии. Распределялся IL-8, главным образом, в гломерулах. Это свидетельствует, что хемокины (MCP-1, IL-8), экспрессируемые в почках, вовлекаются в патогенез IgA-нефропатии в разные фазы развития заболевания.

К группе хемокинов, как известно, относится IL-8, который ответствен за обусловленную хемотаксисом миграцию и активацию нейтрофилов и других типов клеток (моноцитов, лимфоцитов и др.). Имеются данные, что моноциты периферической крови больных IgA-нефропатией при культивировании спонтанно или при стимуляции ЛПС секретируют IL-8 и TNF-alpha в значительно большем количестве, чем моноциты здоровых людей. Это может иметь важное патогенетическое значение при развитии заболевания.

Установлено, что мононуклеары периферической крови больных IgA-нефропатией при культивировании выделяют IL-1-бета и TNF-alpha в значительном количестве. Добавление супернатанта, содержащего IL-1-бета и TNF-alpha, в культуру мезангиальных клеток значительно увеличивает экспрессию молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1/CD54).

ICAM-1 является сильно гликолизированным протеином с 5 иммуноглобулиноподобными доменами, насчитывающим 510 аминокислот-

ных остатков и локализованным в хромосоме 19. Имеет форму бумеранга размером $18,7 \cdot (2-3)$ нм с ориентацией доменов вдоль оси молекулы. ICAM-1 ассоциирован с цитоскелетом и с рецептором для IL-2. В функциональном плане ICAM-1 обеспечивает межклеточную адгезию и адгезию к матриксу, костимуляцию при миграции лейкоцитов, презентации антигена (для Т- и В-клеток) и пролиферации, реакции киллинга (цитоллиза), опосредованного лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, а также апоптоз самих лимфоцитов.

Подробные результаты исследования экспрессии ICAM-1 в биоптатах почек больных IgA-нефропатией представлены недавно. У больных без клеточных инфильтратов в интерстиции или с незначительным их содержанием экспрессия ICAM-1 выявлена только в эндотелии сосудов, что соответствует распределению этих молекул в нормальной почке. У больных с большей клеточной инфильтрацией интерстиция ICAM-1 выявлялась в эпителии проксимальных канальцев. Причем, чем значимей экспрессия ICAM-1, тем больше выражена клеточная инфильтрация. Образцы с наличием тубулярных ICAM-1 ассоциируются с количеством лейкоцитов (CD45), макрофагов (CD 14) и лимфоцитов (CD3) в интерстициальных клеточных инфильтратах.

Важными факторами развития и прогрессирования IgA-нефропатии в последнее время считают такие цитокины, как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулино-подобный фактор роста-1 (IGF-1) и трансформирующий фактор роста (TGF-beta). TGF-beta выявляется в биоптатах почек больных IgA-нефропатией только при наличии простой мезангиальной пролиферации и экспрессируется на полулуниях гломерул. **В интерстиции TGF-beta выявляется на лейкоцитах инфильтратов, канальцах и мелких сосудах.**

Следует также обратить внимание, что в последнее время появились высказывания о том, что в основе болезни Берже лежат патогенетические механизмы, однотипные с таковыми при гломерулонефрите, возникающем при болезни Шенлейна—Геноха; только в одном случае они приводят к системности клинических проявлений, а в другом — к изолированному поражению почек. При обоих заболеваниях поражение гломерул проявляется «мезангиопатией» с диффузным отложением в мезангиуме депозитов, содержащих преимущественно IgA, а также мезангиальной гиперцеллюлярностью и образованием полулуний. Кроме того, ассоциация IgA-нефропатии с другими заболеваниями позволяет рассматривать ее как синдром.

Весьма новым и перспективным направлением изучения механизмов развития IgA-нефропатии является исследование феномена апоптоза. Как известно, апоптоз — это форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматических мембран без выходы содержимого клетки в окружающую среду. Недавно с помощью цитофлюориметрических методов у больных IgA-нефропатией с тяжелыми повреждениями гломерул выявили апоптотические клетки в гломерулах. При этом у больных с наличием апоптотических клеток наблюдается более высокий уровень экскреции белка с мочой и несколько сниженный клиренс

эндогенного креатинина по сравнению с больными, у которых эти клетки отсутствовали. Однако уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови в сравниваемых группах не различается. Важно, что после лечения у больных с наличием апоптотических клеток уровень экскреции белка был значительно меньше, чем у больных без указанных клеток. На этом основании предполагают, что апоптоз может индуцировать уменьшение избыточной пролиферации мезангиальных клеток и/или инфильтрирующих клеток и восстанавливать структуру почечной ткани, уменьшая протеинурию и улучшая функцию почек.

МОРФОЛОГИЯ. Морфологические изменения при IgA-нефропатии могут быть классифицированы как мезангио-пролиферативные, мембранозно-пролиферативные, мембранозные, фокально-сегментарный гломерулосклероз, экстракапиллярные с полулуниями, также с тубулоинтерстициальными изменениями.

При оптической микроскопии IgA-нефропатия характеризуется преимущественно мезангио-пролиферативными изменениями в клубочках, но с обязательным обнаружением при иммунофлюоресцентном исследовании нефробиоптата отложений IgA в мезангии и по базальным мембранам клубочка, чаще в сочетании с СЗ компонентом комплемента. Наблюдается увеличение мезангия вследствие пролиферации мезангиальных клеток и/или увеличения мезангиального матрикса.

Полагают, что активация и пролиферация мезангиальных клеток связана с экспрессией тяжелых цепей немышечного типа миозина (SMemб) и альфа-актина гладких мышц. Характерно очаговое и сегментарное утолщение мезангия. Зоны фибриноидного некроза или тромбоза капилляров обнаруживаются, но вне связи с выраженностью гематурии. Более поздние изменения характеризуются появлением спаек между петлями и петель с капсулой. Повторные биопсии выявляют эволюцию пролиферативных изменений в гиалиноз, наблюдается очаговый и диффузный склероз, интерстиция коры и мозгового вещества.

Необходимо отметить, что формированию полулуний и склерозу предшествует повреждение эпителиальных клеток гломерул. Было показано, что уменьшение экспрессии СЗб-рецепторов в гломерулах, которые являются индикатором повреждения гломерулярных эпителиальных клеток, возникают раньше, чем склеротические изменения. При этом у больных IgA-нефропатией с наибольшим уменьшением СЗб-рецепторов наблюдается значительная (нефротическая) протеинурия.

Следствием интенсивной пролиферации эпителиальных клеток гломерул является появление полулуний, которые особенно выражены при значительной гематурии и формировании почечной недостаточности. Причем большое количество полулуний значительно увеличивает риск прогрессирования почечной недостаточности.

Довольно часто у больных с IgA-нефропатией обнаруживаются дистрофические и атрофические изменения канальцевого эпителия. В просвете канальцев выявляются эритроциты, эритроцитарные цилиндры, встречается различной степени дистрофия эпителия.

В интерстиции обнаруживаются небольшой отек и лимфоидно-клеточные инфильтраты. В сосудах, даже при отсутствии гипертензии, воз-

никают явления плазматического пропитывания с утолщением стенки, однако реже, чем при гипертензии. При прогрессировании заболевания видны выраженная канальцевая атрофия и интерстициальный фиброз, а также пролиферация интимы артерий.

Встречаются также другие типы морфологических изменений в клубочках, а именно: незначительные изменения, мезангиокапиллярный ГН и различные типы ГН с фибропластической трансформацией.

С помощью электронной микроскопии трудно определить общие ультраструктурные черты, характерные для IgA-нефропатии, в связи с чередованием нормальных и патологических зон в клубочке. Наиболее характерны изменения в мезангиальной зоне. В мезангиуме наблюдается пролиферация мезангиальных клеток, увеличение их числа с обильной цитоплазмой, а также часто увеличивается мезангиальный матрикс.

Кроме того, при электронной микроскопии в мезангиуме и парамезангиальной области (в углу между капиллярными петлями и мезангиумом) выявляются электронно-плотные депозиты. Некоторые депозиты могут вдаваться внутрь в субэндотелиальную область базальной мембраны гломерул. Но при этом не выявляются субэпителиальные и интрамембранозные депозиты.

У 1/3 больных IgA-нефропатией выявляется патология базальных мембран гломерул, в частности наблюдается их фокальное истончение, расщепление и расслоение.

Использование иммунофлюоресценции позволило в биоптатах почек больных IgA-нефропатией выявить отложение IgA в мезангиуме всех гломерул. Отложения имеют вид гранул или валика. Примерно у 10% больных они обнаруживаются по ходу капиллярной стенки на периферии. Они гранулярно распределяются вокруг стенки капилляров периферических сосудистых петель.

В составе мезангиальных депозитов встречаются как IgA1, так и IgA2. Тем не менее, большинство исследователей выявляли в почечной ткани отложения преимущественно IgA1. При этом отсутствует содержание секреторного компонента. Интенсивность отложения лямбда легких цепей часто превышает отложение каппа цепей.

Кроме IgA в составе мезангиальных депозитов можно обнаружить иммуноглобулины других классов IgG или IgM (иногда оба), которые выявляются у 3/4 больных IgA-нефропатией, но с меньшей интенсивностью.

Как правило, одновременно в депозитах IgA обнаруживается C3, а также довольно часто выявляются другие компоненты альтернативного пути активации системы комплемента, включая пропердин, фактор Н (бета-1 Н), мембраноатакующий комплекс (МАК) C5b-9. Примерно у трети больных IgA-нефропатией обнаруживается C4. Очень редко в биоптатах почек выявляется C1q, как правило в сочетании с отложениями IgG, что является характерным для IgA-нефропатии, обусловленной системной красной волчанкой.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Ведущим синдромом при болезни Берже является гематурический, который характеризуется приступами макрогематурии, сменяющейся периодами микрогематурии, чаще сочетающейся с небольшой или умеренной протеинурией.

Существуют разноречивые данные о факторах, провоцирующих развитие IgA-нефропатии, характере ее течения от начального периода до конечной стадии.

Первые проявления IgA-нефропатии начинаются по-разному. В настоящее время в дебюте различают 3 варианта клинических проявлений. Первый вариант характеризуется рецидивирующей макрогематурией, которая нередко провоцируется респираторными инфекционными заболеваниями, может сопровождаться лихорадкой и болями в суставах. Между предшествующей инфекцией и рецидивом макрогематурии обычно проходит 1—2 дня, в отличие от острого постстрептококкового гломерулонефрита, когда макроскопическая гематурия возникает спустя 10—14 дней. Между приступами макрогематурии интервалы могут варьироваться от нескольких недель до нескольких лет. В интервалах между эпизодами макрогематурии патологические изменения в анализах мочи могут или отсутствовать или быть представлены микрогематурией и/или протеинурией (менее 1 г/сут).

Второй вариант — это единственный эпизод макрогематурии с последующей персистенцией микрогематурии.

Третий вариант течения IgA-нефропатии проявляется асимптоматической микрогематурией в сочетании с протеинурией, редко достигающей нефротической (2,5 г/сут).

После начального периода, продолжающегося 3—4 недели, в дальнейшем IgA-нефропатия может проявляться субклинически в виде изолированного мочевого синдрома, иногда с развитием полной ремиссии, а также может иметь персистирующее или прогрессирующее течение. При персистирующем течении IgA-нефропатии с различной частотой наблюдаются 2 первых варианта его клинических проявлений, редко — третий вариант; длительно, в течение многих лет, сохраняются нормальные ренальные функции. Обычно клубочковая фильтрация в пределах нормы, но у 25% детей может наблюдаться снижение показателей. Кроме того, показатели клубочковой фильтрации могут транзиторно снижаться во время эпизодов выраженной макрогематурии. Прогрессирующее течение IgA-нефропатии наблюдается сравнительно редко, исход ХПН возможен быстро (в течение 2 лет) и медленно (через 5 и более лет от начала болезни).

Поданным Е.Л. Панченко и соавт. (1997), при IgA-нефропатии макрогематурия в дебюте заболевания обнаруживалась у 65,9% больных и у 29,5% детей — микрогематурия. Наличие изолированной протеинурии в дебюте заболевания было отмечено лишь у 4,5% больных. Гематурический синдром у больных сочетался с протеинурией, которая была у 75% детей небольшой и умеренной, у 25% — выраженной. Абактериальная лейкоцитурия в дебюте заболевания была выявлена у 31,8% детей.

Иногда течение IgA-нефропатии может сопровождаться выраженной протеинурией и развитием нефротического синдрома, а также возникновением гипертензии.

Следует отметить, что при тщательном анализе анамнеза у 34,1% больных в начале заболевания наряду с мочевым синдромом отмечены экстраренальные проявления в виде абдоминалгий, люмбалгий, повышения температуры тела без катаральных проявлений, носовые крово-

течения. Для IgA-нефропатии характерна боль в поясничной области, отмечаемая у 40—50% больных. Боль в пояснице возникает на фоне макрогематурии или при усилении микрогематурии или протеинурии. Нередко наблюдаются лихорадка и дизурия.

Необходимо отметить, что более чем у 50% детей авторам удалось установить провоцирующий фактор в виде ОРВИ, гриппа, обострения хронического тонзиллита, кишечной инфекции.

По данным многих авторов, у 40—50% больных IgA-нефропатией обнаруживается повышенный уровень IgA в сыворотке крови, в частности выявляется повышенная концентрация субкласса IgA1, который имеет превосходящее содержание лямбда легкие цепи. Показано, что уровень IgA в крови не всегда коррелирует со степенью гематурии или с выраженностью гистологических изменений. Обнаружено также увеличение концентрации IgA в слюнном и фарингиальном секретах, а также в секрете из носовых ходов. Уровень ЦИК IgA-нефропатии также повышен, причем повышен уровень IgA-содержащих иммунных комплексов.

ЛЕЧЕНИЕ. Отсутствие четких представлений об этиологии и патогенезе IgA-нефропатии определяет многообразие предлагаемых методов его лечения. Тем не менее, при выборе терапевтической программы следует учитывать ряд факторов, а именно: возраст больных (лучший эффект наблюдается у детей в отличие от взрослых); возможный этиологический фактор, устранение которого способствует ремиссии у ряда больных; наличие прогностически неблагоприятных клинических и морфологических признаков.

Долгое время считалось, что больным IgA-гломерулонефритом не требуется значительных ограничений в диете и физической активности. Однако в последнее время появились указания на эффективность аглютиновой диеты у больных IgA-нефропатией.

Пищевая сенсибилизация к белку злаковых культур — глютену вызывает не только местную иммунную реакцию на уровне лимфоузлов пейеровых бляшек кишечника, но и генерализованный иммунный ответ с последующим увеличением образования циркулирующих IgA-содержащих иммунных комплексов. В условиях постоянной глютеневой нагрузки значительно повышается уровень сывороточных IgA, превышающий их физиологический клиренс, что приводит к отложению циркулирующих IgA-содержащих иммунных комплексов в почках с развитием первичного IgA-гломерулонефрита.

Аглютиновая диета была разработана на основе диеты № 7, из рациона которой полностью исключались продукты, богатые глютенем: пшеничная и ржаная мука, крупы (манная, геркулесовая, пшенная), макаронные и кондитерские изделия. При приготовлении каш и выпечки использовалась только кукурузная, рисовая, гречневая крупа (мука). Для употребления были разрешены все овощи, фрукты, яйца, кефир, молоко. В питании детей широко использовались специально разработанные аглютиновые продукты: кексы, готовые завтраки (кукурузные, гречневые, рисовые палочки), различные сухие безглютеновые концентраты каш. Приводим примерное 2-дневное меню аглютиновой диеты (табл. 95).

**Примерное 2-дневное меню аглутеновой диеты для детей
в возрасте 11—14 лет, больных IgA-гломерулонефритом
(Е. К. Кутафина, Е. Л. Панченко, 2000)**

1-й завтрак		1-й завтрак	
Каша рисовая молочная с маслом	200/6	Каша гречневая молочная с маслом	200/6
Омлет паровой	180	Яйцо вареное	1 шт.
Кофе с молоком	200	Кофе с молоком	200
Хлеб безглютеновый с маслом	90/10	Хлеб безглютеновый с маслом	90/10
2-й завтрак		2-й завтрак	
Картофель печеный с растительным маслом	100/10	Картофель печеный с растительным маслом	100/10
Отвар шиповника	200	Сок яблочный	200
Обед		Обед	
Щи вегетарианские из сборных овощей со сметаной	250/20	Суп рисовый молочный	250/0
Рыба отварная	100	Картофель тушеный с отварным мясом	210
Пюре картофельное с маслом	150/7	Огурец свежий	60
Помидор свежий	65	Компот из сухофруктов	200
Компот ИЗ свежих яблок	200	Хлеб безглютеновый	100
Хлеб безглютеновый	100		
Полдник		Полдник	
Фрукты	200	Молоко	200
		Палочки гречневые	60
Ужин		Ужин	
Фрикадельки мясные паровые	120	Запеканка картофельная со сметаной	200/10
Свекла тушеная	105	Овощи тушеные	150
Чай с сахаром	200/15	Чай с сахаром	200/15
Хлеб безглютеновый с маслом	60/15	Хлеб безглютеновый с маслом	60/15
Перед сном кефир	200	Перед сном кефир	200
<i>Химический состав, г:</i>		<i>Химический состав, г:</i>	
белки	109,23	белки	111,05
жиры	116,9	жиры	119,42
углеводы	420,54	углеводы	413,35
Калорийность, ккал	2900,0	Калорийность, ккал	2896,0

Пища готовится без соли, однако при наличии гипонатриемии и признаков сольтертяющего синдрома дозированно назначается поваренная соль под контролем артериального давления. У детей с небольшой гематурией, не имеющих признаков нарушения ренальных функций, рацион расширяется за счет включения продуктов, богатых животным белком (мясо, рыба, творог не более 100 г/сут) (табл. 96).

Применение специального лечебного питания при IgA-гломерулонефрите у большинства больных сопровождается положительной динамикой иммунологических показателей, которая проявляется уменьшением или нормализацией уровня IgA в сыворотке крови и снижением титра антител к глютену до нормальных значений. Положительная динамика иммунологических показателей сочетается с уменьшением активности IgA-гломерулонефрита.

В последние годы в литературе активно обсуждается вопрос о целесообразности применения при IgA-нефропатии омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и рыбьего жира.

При отчетливой клинике инфекций верхних дыхательных путей используют антибактериальные и противовирусные препараты. Показано,

Таблица 96

**Примерный среднесуточный набор продуктов (в г)
аглютеновой диеты для детей,
больных IgA-гломерулонефритом
(Е.К. Кутафина, Е.Л. Панченко, 2000)**

Наименование продуктов	Возраст детей, годы		
	3-6	7—11	11—14
Творог	43,0	57,0	68,0
Молоко	465,0	510,0	510,0
Сметана	15,0	20,0	20,0
Яйцо	40,0	40,0	40,0
Хлеб аглютеновый	150,0	200,0	250,0
Мясо	100,0	160,0	176,0
Крупы (гречневая, рисовая, кукурузная)	65,0	75,0	89,0
Рыба	50,0	60,0	60,0
Сахар, сладости	55,0	60,0	60,0
Сыр	7,0	8,0	10,0
Масло сливочное	43,0	62,0	62,0
Картофель	450,0	670,0	730,0
Овощи	150,0	210,0	240,0
Фрукты свежие, ягоды	60,0	120,0	120,0
Соки	60,0	120,0	120,0
Фрукты сухие	30,0	65,0	65,0
<i>Химический состав:</i>			
белки	98,0	107,0	110,0
жиры	79,5	110,9	118,7
углеводы	296,0	387,0	415,0
Калорийность, ккал	2100,0	2775,0	2917,0

что профилактическое назначение антибиотиков и тонзиллэктомия уменьшают ассоциированную с инфекцией гематурию. Недавно описан случай успешного лечения ганцикловиром больной с IgA-нефропатией, у которой причиной заболевания была цитомегаловирусная инфекция.

Что касается патогенетической терапии, то долгое время считалось, что назначение иммуносупрессивной терапии не решает проблему прогноза IgA-нефропатии, лечение рекомендовалось, в основном, симптоматическое. Однако публикации последних лет свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к терапии больных с данной патологией. Существует новый взгляд на старую проблему лечения IgA-нефропатии.

В течение длительного времени применяемая терапия IgA-нефропатии была направлена на: 1) угнетение системного иммунного ответа; 2) повышение клиренса IgA-содержащих иммунных комплексов и 3) увеличение антиагрегантных и антикоагулянтных свойств крови.

Для подавления системного иммунного ответа при IgA-нефропатии используют кортикостероиды. Рекомендуется применять альтернирующий курс лечения преднизолоном: в течение 3 мес по 60 мг/кв. м поверхности тела в сутки, затем в течение 9 мес дозу препарата постепенно снижают до 30 мг/кв. м через день, затем между 12 и 24 мес дозу уменьшают до 15 мг/кв. м через день; на 3-м году — глюкокортикоидную терапию или прекращают, или у части пациентов продолжают еще 1—2 года в минимальных дозах. После окончания указанного лечения практически у всех больных исчезает гематурия, отмечается уменьшение протеинурии, нормализуются показатели клубочковой фильтрации.

При IgA-нефропатии показанием к назначению глюкокортикоидной терапии могут быть следующие особенности течения заболевания: протеинурия, превышающая 1 г/(1,73 кв. м-сут); более чем минимально выраженный интерстициальный фиброз или атрофия канальцев, а также более чем минимально выраженный гломерулосклероз.

Во многих нефрологических центрах, назначая глжкортикоиды для лечения IgA-нефропатии, используют пульс-терапию метилпреднизолоном (троекратно внутривенно по 0,5—1 г с последующим оральным применением преднизолона в течение нескольких месяцев). Указанное лечение часто приводит к клинико-лабораторному и морфологическому улучшению при хорошей лекарственной переносимости.

Ряд публикаций свидетельствуют об эффективности при болезни Берже комбинированной иммуносупрессивной терапии, включающей преднизолон, циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин, персантин и некоторые другие препараты.

Повышение эффективности иммуносупрессивной терапии IgA-нефропатии достигается их комбинированным применением с антиагрегантами и антикоагулянтами. В частности, одна из схем лечения IgA-гломерулонефрита включает назначение преднизона, азатиоприна, гепарин-варфарина и дипиридамола, а другая — преднизолон, циклофосфамид, дипиридамола и варфарин.

Что касается антиагрегантов и антикоагулянтов, то показано, что их назначение (салицилаты, дипиридамола и др.) при IgA-нефропатии

уменьшает гематурию, но указанные препараты практически не влияют на функцию почек. Показана достаточно высокая эффективность уростина при этом заболевании, но неизвестны отдаленные результаты.

Согласно патогенеза заболевания, важным элементом терапии является применение средств, направленных на увеличение клиренса IgA-содержащих иммунных комплексов. В частности, лечение фенитоином (дифедан) сопровождается снижением концентрации в сыворотке крови IgA, IgG и компонентов комплемента C3 и C4, но при этом препарат не влияет на гистологические изменения в почках. Неизвестно также, фенитоин предупреждает прогрессирование IgA-нефропатии или только модифицирует IgA-содержащие иммунные комплексы, поскольку наблюдается некоторое повышение концентрации креатинина в сыворотке крови после введения препарата. Комплемент-опосредованная солюбилизация IgA-содержащих иммунных комплексов повышается при назначении даназола, но длительная эффективность такого лечения неизвестна.

С этой же целью при быстро прогрессирующем течении IgA-нефропатии, сопровождающейся экстракапиллярным ГН с полулуниями, рекомендуется использовать плазмаферез, с помощью которого также удаляются циркулирующие иммунные комплексы.

Улучшение течения IgA-нефропатии отмечено при лечении введением иммуноглобулинов, что также обусловлено повышением клиренса IgA-содержащих иммунных комплексов. Показано, что 3-месячный курс внутривенного введения иммуноглобулинов (2 г/кг ежемесячно) с последующим 6-месячным внутримышечным введением иммуноглобулинов (16,5%-й раствор IgMlgG по 0,35 мл/кг каждые 15 дней) способен замедлить или остановить падение скорости клубочковой фильтрации, уменьшить протеинурию, гематурию и гистологический индекс активности (по биопсии почек) у пациентов с IgA-нефропатией.

Сходные результаты были получены при использовании внутривенного введения IgG в дозе 0,4 г/кг (три дня в месяц в течение 3 месяцев) с последующим внутримышечным введением в дозе по 2,5 г 2 раза в месяц в течение 3 месяцев.

Снижение протеинурии и увеличение скорости клубочковой фильтрации отмечено при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (каптоприла и др.) и антагонистов кальция у больных с IgA-нефропатией, как с артериальной гипертензией, так и без нее.

ПРОГНОЗ. При IgA-нефропатии прогноз также остается предметом дискуссий. Обычно течение болезни Берже — чаще хроническое рецидивирующее или персистирующее, и оно не является столь благоприятным, как считалось ранее.

При обследовании больных через 10—12 лет от начала заболевания снижение ренальных функций обнаружено у 65—70% детей. Развитие терминальной ХПН наблюдается у 7—8% детей с указанной патологией. Причем развитие терминальной ХПН при болезни Берже обнаруживается у 50% детей с нефротическим синдромом.

При IgA-нефропатии спонтанная клинико-лабораторная ремиссия наблюдается редко. У взрослых она составляет 4% и может наступить

через 4 и более лет от начала заболевания, а через 7 лет спонтанная ремиссия была отмечена у 12% больных. Считается, что у детей спонтанные ремиссии могут наблюдаться чаще.

Маркерами благоприятного течения IgA-нефропатии могут служить ранний возраст к началу заболевания и наличие приступов макрогематурии, ассоциирующиеся с инфекцией.

У детей с болезнью Берже с неблагоприятным прогнозом ассоциируются следующие морфологические изменения: диффузная мезангиальная пролиферация, большой процент склерозированных клубочков, наличие полулуний или капсулярных спаек, умеренные или выраженные тубулоинтерстициальные изменения, субэпителиальные электронно-плотные депозиты и лизис гломерулярной базальной мембраны, обнаруживающиеся при электронной микроскопии. Прогностически неблагоприятными морфологическими признаками являются гиалиноз гломерул, увеличение гломерулярного и тубулоинтерстициального экстрацеллюлярного матрикса, экспрессия тяжелых цепей немышечного типа миозина (SMemб) на мезангиальных клетках, а также высокий индекс склероза и мезангиальные отложения IgG, которые ассоциировались с развитием гипертензии.

Клиническими симптомами, свидетельствующими о плохом прогнозе IgA-нефропатии, являются артериальная гипертензия, протеинурия, превышающая 2 г/сут и достигающая уровня нефротического синдрома, нарушение функции почек уже в начале заболевания. Существует определенная взаимосвязь между течением болезни и ее морфологической картиной. Плохими прогностическими признаками является наличие пролиферативных и склеротических изменений в гломерулах, экстракапиллярных полулуний, интерстициального фиброза и склероза сосудов, а также распространение депозитов IgA в стенки периферических капилляров.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕФРИТ

Наследственный нефрит — это генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, связанная со своеобразным строением гломерулярных базальных мембран, часто сочетающаяся с патологией слуха и зрения, приводящая в большинстве случаев к развитию хронической почечной недостаточности.

Первое упоминание об этой почечной патологии принадлежит L.G. Guthrie, который в 1902 г. описал семью с гематурией в нескольких поколениях. A.F. Hurst в 1915 г. в этой же семье наблюдал развитие уремии. В 1927 г. A. Alport, у нескольких родственников с гематурией выявил глухоту. В 1950 году Sonar и в 1954 году Reyerbach указали на аномалию глаз при данном заболевании. В 1972 г. у больных с наследственным нефритом выявлено неравномерное расширение и расслоение плотной

пластинки гломерулярных базальных мембран, выраженность которых коррелировала с возрастом и полом, определяя прогрессирование болезни. Наиболее важной вехой в нефрологии стала идентификация в 1985 г. в качестве генетической основы наследственного нефрита мутации в гене коллагена IV типа (Fiengold et al., 1985), именно она повлекла за собой многочисленные генетические, морфологические и биохимические исследования, которые позволили понять природу наследственного нефрита.

Длительное время в литературе одни авторы использовали термин «синдром Олпорта» для обозначения случаев наследственного нефрита, протекающего как с тугоухостью, так и без тугоухости, нередко с патологией зрения; другие — только при наследственном нефрите с тугоухостью. М.С. Игнатова (1994), предлагала в случаях наследственного нефрита без тугоухости использовать термин «синдром Гатри» (так как именно он первый говорил о семейной гематурии), либо указывать в диагнозе «наследственный нефрит без тугоухости». Однако в настоящее время идентификация в качестве генетической основы наследственного нефрита мутации в гене альфа-5 цепи коллагена IV типа сделала ненужным специальное выделение наследственного нефрита без тугоухости и синдрома Олпорта, так как в одной семье могут присутствовать оба фенотипа.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Распространенность синдрома Олпорта составляет 1 случай на 5000 населения или 1:10 000 мужчин. В Финляндии частота встречаемости этой патологии соответствует одному случаю на 53 000 живорожденных. В Германии синдром Олпорта диагностируется при 17 из 1000 нефробиопсий. Около 3% случаев ХПН у детей связано с синдромом Олпорта. В Европе на пациентов с этим заболеванием приходилось 0,64% вновь развившихся в 1980—1982 гг. случаев ХПН. Кроме того, 2,3% почечных трансплантаций проводится пациентам с синдромом Олпорта.

ПАТОГЕНЕЗ. В настоящее время убедительно показано, что в основе заболевания лежит сочетанный генетический дефект структуры коллагена базальных мембран клубочков почек, аналогичных структур уха и глаза. В частности, при синдроме Олпорта нарушается образование трехспиральной структуры коллагена, что приводит к изменению базальных мембран почки. Нарушение альфа-цепи коллагена IV типа выявляется не только в базальных мембранах почек, но и аналогичных структур кохлеарного аппарата и хрусталика.

Для синдрома Олпорта характерна генетическая гетерогенность. Установлены варианты заболевания сцепленные с X-хромосомой (около 80—85% всех случаев), с аутосомно-рецессивным типом наследования (около 5%) и аутосомно-доминантный вариант, течение которого сочетается с тромбоцитопенией. Кроме того, выявлена статистически значимая связь синдрома Олпорта с наличием антигенов HLA-DR2, которые обнаруживаются у 65% больных, тогда как в контрольной группе — только в 26% случаев ($P < 0,001$). Относительный риск возникновения синдрома Олпорта при наличии HLA-DR2 составляет 5,2, а этиологическая фракция — 0,525.

Молекулярная основа указанной генетической гетерогенности синдрома Олпорта связана с тем, что в настоящее время идентифицированы гены всех шести альфа-цепей коллагена IV типа: шестой и пятой — на длинном плече X-хромосомы в зоне 22q, третьей и четвертой — на 2-й хромосоме, первой и второй — на 13-й хромосоме. В 80—85% случаев возникновение синдрома Олпорта связывают с мутационными повреждениями в гене, кодирующими синтез альфа-5 цепи коллагена IV типа (COL4A5). Повреждения гена возникают в результате делеции, точечных мутаций или ошибок сплайсинга, т.е. процесса вырезания последовательностей, комплементарных интронам, из молекулы первичного РНК-транскрипта. Описано более 200 вариантов мутаций этого гена, ответственного за нарушения синтеза альфа-5 цепи коллагена IV типа.

При аутосомно-рецессивном варианте синдрома Олпорта обнаружены мутации в локусе гена COL4A3 и COL4A4 на 2-й хромосоме. В настоящее время известно около 10 вариантов мутаций указанных генов.

Одновременная мутация, обусловленная делецией, в генах COL4A5 и COL4A6, кодирующих синтез альфа-5 и альфа-6 цепей коллагена IV типа, ответственна за возникновение сцепленного с X-хромосомой синдрома Олпорта, течение которого сочетается с лейомиоматозом пищевода и гениталий.

Недавно описан новый вариант синдрома Олпорта у 4 членов одной семьи (мать, два сына и дочь), связанный с делецией в области Xq22.3-q23 хромосомы рецессивных генов, окружающих ген COL4A5. Особенностью клинических проявлений этого варианта является то, что помимо нефрита выявляется задержка психического развития, дисморфное лицо с гипоплазией средней части и эллиптоцитозом. При этом эллиптоцитоз не связан с нарушением мембранных протеинов эритроцитов. Задержка психического развития у больных с данным вариантом синдрома Олпорта обусловлена, по-видимому, отсутствием фермента ацил-Co-синтетазы ACS4 и связанного с ним специфического мозгового ACS3 протеина.

Таким образом, в результате мутаций нарушается процесс сборки молекулы коллагена IV типа, происходит изменение трехспиральной структуры коллагена, который состоит из двух альфа-1 цепей (IV) и одной альфа-2 цепи (IV), а также содержит незначительное количество альфа-3 (IV), альфа-4 (IV) и альфа-5 (IV) цепи. Сеть из молекул коллагена IV типа в соединении с другими белками экстраклеточного матрикса (ламинин, протеогликан, энтактин) является структурным каркасом гломерулярного фильтрующего барьера, который состоит из клеток эпителия, соединительной ткани и собственно базальных мембран. На ранних стадиях синдрома Олпорта (*рис. 77*) дефект этой сети определяет истончение и ломкость гломерулярных базальных мембран (ГБМ), что клинически проявляется гематурией и/или протеинурией, а на поздних стадиях — способствует нарушению проницаемости и утолщению гломерулярных базальных мембран, проявляясь нарастанием протеинурии и снижением функции почек.

Следует отметить, что мутации гена COL4A5 при X-сцепленном синдроме Олпорта очень часто ассоциируются с отсутствием альфа-3, альфа-



$\alpha_1(IV), \alpha_2(IV)$
 $\alpha_3(IV), \alpha_4(IV)$
и $\alpha_5(IV)$

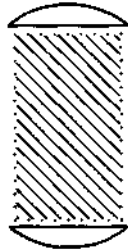


$\alpha_1(IV), \alpha_2(IV)$

Истончение базальной мембраны
(ГБМ, капсула хрусталика)



Гематурия
и лентиконус



$\alpha_1(IV), \alpha_2(IV)$
коллаген V типа
коллаген VI типа

Утолщение
и дезорганизация ГБМ



Протеинурия и снижение функции
почек

Рис. 77. Основные этапы изменения базальных мембран гломерул при наследственном нефрите (Ф.Д. Цаликова, 1998)

4, альфа-5 и альфа-6 цепей IV типа коллагена в базальных мембранах, тогда как возрастает количество альфа-1 и альфа-2 цепей в ГБМ. Однако механизмы этого явления неизвестны. В культуре фибробластов кожи больных X-сцепленным синдромом Олпорта показано, что это происходит в результате только посттранскрипционных событий, поскольку уровень мРНК для альфа-1 и альфа-6 цепей IV типа коллагена не отличается от здоровых людей.

МОРФОЛОГИЯ. Указанные процессы приводят к изменению морфологии гломерул. В качестве основных светооптических признаков синдрома Олпорта признаны меньшие, чем в норме, капиллярные петли и гломерулы, похожие на «фетальные». Диффузная мезангиальная пролиферация, сегментарный или глобальный гломерулосклероз, перигломерулярный фиброз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, часто в интерстиции выявляются «вспененные» клетки, но они неспецифичны. При электронной микроскопии выявляются ультраструктурные изменения гломерулярных базальных мембран, которые характеризуются истончением (особенно lamina densa), расслоением на 2 слоя или более и наличием электронно-плотных гранул диаметром около 40 нм. Дефекты в гломерулярных базальных мембранах могут иметь форму так называемых «баскетбольных корзин», изменение их толщины характерно, но не патогномонично для синдрома Олпорта. С помощью иммунофлуоресценции каких-либо изменений выявить не удастся.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В настоящее время используется классификация наследственного нефрита, предложенная М. Gubber и R. Habib (1988), согласно которой выделяют 3 варианта наследственного нефрита.

Для первого варианта — синдрома Олпорта — характерны нефрит с/гематурий, тугоухостью и поражением глаз. Тип наследования — доминантный, сцепленный с X-хромосомой. Характер течения нефрита — прогрессирующий с исходом в ХПН. При морфологическом исследовании электронно-микроскопически определяется истончение, нарушение структуры и расщепление базальной мембраны клубочка.

Второй вариант наследственного нефрита протекает без тугоухости. Тип наследования — также доминантный, сцепленный с X-хромосомой. Характеризуется прогрессирующим течением с исходом в ХПН. При электронной микроскопии определяется истончение базальной мембраны (особенно *lamina densa*) клубочковых капилляров.

Третий вариант наследственного нефрита рассматривается многими авторами как семейная доброкачественная гематурия с благоприятным прогнозом. Тип наследования чаще аутосомно-рецессивный, либо аутосомно-доминантный. Как отмечает S. Reeders (1993), при аутосомно-рецессивной форме синдрома Олпорта более тяжелое течение наблюдается у женщин.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Первые признаки поражения почек при синдроме Олпорта обычно выявляются в возрасте от 3 до 10 лет. В большинстве случаев симптомы заболевания выявляют случайно в виде изолированного мочевого синдрома. Наиболее частым и первым признаком заболевания является гематурия в различной степени выраженности. Но иногда ранним признаком заболевания бывает и протеинурия или реже снижение слуха. Обычно эти признаки выявляются в среднем в 6-летнем возрасте.

Гематурия при синдроме Олпорта может спонтанно как появляться, так и исчезать. Очень часто ее появление провоцируется острой респираторной вирусной инфекцией. Эритроциты в моче обычно дисморфичны и очень часто обнаруживаются эритроцитарные цилиндры. Протеинурия может отсутствовать в течение первых лет, нередко является минимальной и носит интермиттирующий характер. Протеинурия более 2 г/сут определялась в 31,8% случаев у 63 пациентов с синдромом Олпорта. Возможно развитие нефротического синдрома. Вероятны варианты наследственного нефрита с тромбоцитопенией и лейомиоматозом. Первоначально выявляется лейомиома пищевода (доброкачественная опухоль, исходящая из мышечной оболочки) с преимущественной локализацией в грудной его части. Трахеобронхиальная локализация встречается реже, но она может быть причиной летального исхода вследствие бронхоспазма. Несколько позже появляются лейомиомы половых органов. Описаны случаи выявления лейомиом, локализующихся в области клитора, малых и больших половых губ.

У девочек заболевание чаще проявляется рецидивирующей гематурией. У мальчиков клиническое течение заболевания более тяжелое, чем у девочек: у 53% мальчиков и у 13% девочек развивается терминальная почечная недостаточность, в среднем, в возрасте 24,9 и 31,1 лет соответственно. К числу факторов, способствующих ухудшению состояния, относятся интеркуррентные заболевания, усиление физической нагрузки, инсоляция.

Глухота чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, развивается приблизительно к 10 годам. Снижение слуха выявляется у 74% мальчиков и у 5% девочек. Она имеет неврогенное происхождение и может быть выражена в различной степени, с возрастом прогрессирует (от умеренной до полной). На ранних этапах снижение слуха происходит на высоких частотах, распространяясь позднее на более низкие, переходя из звукопроводящей в звуковоспринимающую тугоухость. На ранней стадии заболевания при аудиометрии выявляется невосприимчивость звуков с частотой 6—8 кГц, а в последующем — и более низких частот (4,1—2 кГц). Поражение VIII пары черепно-мозговых нервов или кортиева органа бывает чаще двусторонним. Раннее появление этого поражения косвенно указывает на тяжесть почечного процесса. Гистологические исследования внутреннего уха выявляют различные изменения, среди которых чаще — потеря нейронов и волосяных клеток, атрофия спиральных связок, дегенерация *stria vascularis*. Было выдвинуто предположение, что это морфологическое разнообразие отражает присущую гетерогенность данному поражению.

У 15—30% больных с синдромом Олпорта встречаются глазные аномалии, которые проявляются изменениями полей зрения, аномалиями хрусталика и роговицы. Для синдрома Олпорта свойственны катаракты, задний лентиконус, задняя полиморфная дистрофия роговицы, псевдоотек сосочков, дистрофия сетчатки, телеангиэктазия сетчатки, нарушение цветового восприятия, колобома, страбизм, нистагм, прогрессирующий двусторонний кератоконус. Нередко выявляется нистагм и миопия. При офтальмологическом исследовании у больных с синдромом Олпорта выявляется снижение остроты зрения (в 66,7% случаев), передний лентиконус (37,8%), пятна на сетчатке (22,2%), катаракта (20%), кератоконус (6,7%). В отличие от тугоухости, передний лентиконус — хотя непостоянный, но патогномоничный признак. Макулярная и перимакулярная патология более распространена, чем лентиконус, чаще встречается у мужчин и довольно специфична для синдрома Олпорта. Отмеченные поражения обусловлены наличием в указанных структурах патологических вариантов IV типа коллагена.

При наследственном нефрите наблюдаются изменения нервной системы. Микроневрологическая симптоматика встречается у 90% больных с наследственным нефритом. Приблизительно в 30—35% случаев отмечаются симптомы вегетативно-сосудистой дисфункции — колебания АД, эмоциональная лабильность, головные боли, гипергидроз ладоней и стоп. Иногда определяются симптомы пирамидной недостаточности (гиперрефлексия и др.), сглаженность носогубных складок, асимметрия сухожильных рефлексов. Нарушения памяти и снижение интеллекта встречаются довольно редко.

Для наследственного нефрита характерны признаки дизэмбриогенеза. Обычно при экскреторной урографии иногда выявляют лоханочную эктазию, удвоенную почку, патологическую подвижность, незавершенный поворот почки.

При наследственном нефрите наблюдается снижение Т- и В-популяций лимфоцитов. Часто отмечается снижение IgA, склонность к по-

вышению IgM и IgG. Снижена фагоцитарная активность. Снижение общей резистентности организма предрасполагает к пиелонефриту, гнойному отиту, частым простудным заболеваниям.

Функциональное состояние почек остается сохранным в стадии скрытых клинических проявлений или компенсации. В стадии субкомпенсации преобладают ренальные дисфункции по тубулярному типу, прогрессирующие в тотальную ХПН. При наследственном нефрите в биоптатах почек у детей с возрастом наблюдается увеличение соотношения интерстиций/кора и количества склерозированных гломерул, которые являются маркерами рубцевания почек. При этом выявлена отрицательная связь между клиренсом креатинина и отношением интерстиций/кора ($r = -0,78$; $P = 0,001$), а также склерозированием гломерул ($r = -0,74$; $P = 0,001$). Клиренс креатинина менее 80 мл/мин на 1,73 кв. м поверхности тела (пороговое значение нарушения функции почек) достоверно чаще наблюдали у больных старше 10 лет с увеличением соотношения интерстиций/кора более 0,2 (в норме $0,13 \pm 0,03$) и наличием более чем 10% склерозированных гломерул.

В ранние сроки заболевания установление диагноза заболевания представляет известные сложности, поскольку отсутствуют патогномичные симптомы. Диагноз синдрома Олпорта устанавливают на основании обнаружения у ребенка нефропатии с гематурией при наличии в семье аналогичной болезни и сочетания поражения почек с глухотой у самого больного или у другого члена семьи. Поэтому для постановки диагноза важно, особенно в стадии скрытых клинических проявлений, характеризующихся гематурией и синдромом сосудистой гипотензии, составление родословной семьи больного.

Диагностическими критериями наследственного нефрита служит наличие 3 из следующих 5 признаков, один из которых относится к почкам: 1) гематурия или смерть от ХПН в семейном анамнезе; 2) гематурия или нефротический синдром у пациента; 3) изменения гломерулярных базальных мембран при электронной микроскопии биоптата почки; 4) снижение слуха по данным аудиограммы; 5) врожденная патология зрения.

Для подтверждения диагноза используют биопсию почек. При исследовании биоптата для синдрома Олпорта характерна неравномерность контуров гломерулярной базальной мембраны, расслоение или сетчатость ее плотной пластинки при электронной микроскопии нефробиоптата у больного с гематурией.

Недавно для диагностики наследственного нефрита показана возможность исследования эпидермальных базальных мембран, которые изменяются примерно так же, как и гломерулярные.

У 10% семей с синдромом Олпорта ДНК-диагностика, чаще методом анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (метод SSCP), выявляет мутации в гене альфа-5 цепи коллагена IV типа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ синдрома Олпорта производят со всеми формами хронических приобретенных заболеваний почек,

протекающих с гематурией, протеинурией и почечной недостаточностью, а также некоторыми формами обменных нефропатий, приобретенным гломерулонефритом, протекающим с гематурией. Для постановки диагноза наследственного нефрита решающее значение приобретают в собокупности тщательно собранный анамнез, данные клинических проявлений, лабораторного, аудиометрического, гистологического исследований.

Наиболее часто приходится дифференцировать наследственный нефрит с гломерулонефритом, течение которого сопровождается гематурией или изолированной протеинурией.

Затруднен дифференциальный диагноз синдрома Олпорта с болезнью тонких базальных мембран, для которой характерны аутосомно-доминантное наследование гематурии, равномерное истончение гломерулярных базальных мембран и относительно благоприятный прогноз.

При болезни Шарко—Мари—Тута семейное сочетание нефропатий, тугоухости, фокально-сегментарного гломерулосклероза и расслоения плотной пластинки гломерулярных базальных мембран сопровождается мышечной атрофией.

Нефропатия и тугоухость при синдроме Branchio—Oto—Renal сочетается с рудиментарными остатками жаберных щелей. Для синдрома Макла—Уэльса характерны аутосомно-доминантное наследование, повышение СОЭ, частое развитие хронической почечной недостаточности, озноб и уртикарная сыпь (в дебюте), тугоухость, глаукома и нефротический синдром (впоследствии). При синдроме Альстрема пигментная дегенерация сетчатки, нейросенсорная тугоухость и нефропатия сочетаются с сахарным диабетом и ожирением.

ЛЕЧЕНИЕ. До настоящего времени отсутствуют эффективные методы патогенетической терапии наследственного нефрита. Лечение предусматривает организацию щадящего режима. Ограничиваются физические нагрузки, не проводятся профилактические прививки. Диета высококалорийная, сбалансированная, составляется с учетом функционального состояния почек. При отсутствии признаков нарушения функции почек используется диета с достаточным содержанием белков, жиров и углеводов. Но диета с ограничением белков, липидов, кальция и фосфора отдалает сроки развития хронической почечной недостаточности.

Недавно сообщено об успешном применении в комплексном лечении наследственного нефрита ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которые уменьшали выраженность протеинурии и замедляли прогрессирование заболевания.

Используют также активаторы обмена, такие как пиридоксин (по 2—3 мг/кг в сутки в 3 приема 2—4 нед), кокарбоксилазу (по 50 мг внутримышечно через день 10—15 инъекций), АТФ (по 1 мл внутримышечно через день 10—15 инъекций), витамин А (по 1000 ЕД/год жизни/сут в 1 прием 10—14 дней), витамин Е (по 1 мг/кг/сут в 1 прием 10—14 дней). Указанные препараты применяют курсами 2—3 раза в год. Используют также фитотерапию. В качестве иммуностимуляторов назначают лева-

мизол (декарис) в дозе 2 мг/кг/сут 2—3 раза в неделю с 4-дневным перерывом.

В последнее время все больше и больше исследователей высказывают мнение о высокой эффективности трансплантации почек при наследственном нефрите. Гломерулярная патология, свойственная синдрому Олпорта, в трансплантате не развивается, но очень редко (у 5% больных) в трансплантате может возникать нефрит, связанный с антителами к ГБМ. Успех диализа и трансплантации зависит от подбора трансплантата и наличия антител к ГБМ, представляющих риск для развития посттрансплантационного нефрита. Отмечено прекращение прогрессирования тугоухости после трансплантации почек.

Антибактериальная, иммуносупрессивная и стероидная терапия оправданы в ведении больных в пред- и посттрансплантационный периоды. Хотя существуют данные об эффективности циклоспорина при синдроме Олпорта у пациентов с нефротическим синдромом, что проявляется снижением протеинурии, патогенетического обоснования этого пока не находят.

Коррекцию зрения проводят с помощью очков или контактных линз. Описан положительный опыт имплантации хрусталика и оперативного лечения переднего лентиконуса.

Идентификация в 1985 г. в качестве генетической основы наследственного нефрита мутации в гене коллагена IV типа стала исторической вехой в нефрологии и повлекла за собой десятки генетических, морфологических и биохимических исследований, поставила новые задачи ранней диагностики заболевания перед клиницистами. В будущем построение генетического консультирования, очевидно, будет основываться на пренатальной ДНК-диагностике синдрома Олпорта, а в лечении этого заболевания будет использоваться генная терапия. В частности, недавно была предпринята попытка переноса нормальных генов в гломерулярные клетки. Для этого в гломерулы свиньи в условиях *in vivo* были перенесены гены, ответственные за синтез альфа-5 цепи IV типа коллагена, предварительно трансформированные аденовирусами, содержащими бета-галактозидазу. В результате перфузии почек в 85% гломерул обнаружена экспрессия трансгенов. В ближайшем будущем планируются эксперименты по генной терапии на модели синдрома Олпорта у собак.

ПРОГНОЗ. Все больные с наследственным нефритом находятся на диспансерном учете в течение всей жизни. Прогностически неблагоприятными критериями течения наследственного нефрита являются принадлежность к мужскому полу, раннее развитие ХПН в семье, протеинурия более 1 г/сут, утолщение гломерулярных базальных мембран при электронной микроскопии, неврит слухового нерва и делеция в гене COL4A5. С целью определения прогноза некоторые авторы рекомендуют исследовать с помощью моноклональных антител к альфа-5 цепи IV типа коллагена в реакции непрямой иммунофлюоресценции экспрессию альфа-5 цепей в базальных мембранах кожи, поскольку была установлена сильная отрицательная корреляционная связь ($r = 0,71$; $P = 0,0001$) между наличием альфа-5 цепей и тяжестью заболевания.

\ Нефротический синдром занимает особое место в детской нефрологии, поскольку это понятие собирательное и неоднородное по этиологии и Патогенезу. Рассмотрим нефротический синдром не как самостоятельную нозологическую форму почечной патологии, а как симптомокомплекс, который может сопровождать течение различных заболеваний и поэтому с различной частотой наблюдается при многих заболеваниях почек у детей.

Нефротический синдром — это клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий выраженные отеки, массивную протеинурию (более 2,5 г/сут), гипопротеинемию (менее 40 г/л), гипоальбуминемию (менее 30 г/л) и гиперлипидемию.

Термин «нефротический синдром» был введен в нефрологическую литературу Nonnenbruch в 1949 году, а с 1968 года нефротический синдром включен экспертами ВОЗ в номенклатуру болезней. Причем в Международной классификации болезней (МКБ—10, Женева, 1995) нефротический синдром выделен как самостоятельная нозологическая форма. Он рассматривается в рубрике 581.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Нефротический синдром может сопровождать течение многих заболеваний почек и поэтому возникает у детей любого возраста. Но статистические данные свидетельствуют, что он встречается чаще у детей в возрасте 2—5 лет. В нашем регионе нефротический синдром встречается значительно реже у детей грудного возраста. Это связано с тем, что в грудном возрасте нефротический синдром имеет врожденный характер и обусловлен, как правило, микрокистозом почек финского типа. Это заболевание является наследственным, передается по аутосомно-рецессивному типу и у лиц нефинской национальности встречается чрезвычайно редко. Так, если его частота в Финляндии составляет 10—12,5 на 100 тыс. новорожденных, то в Белоруссии — только 0,57 на 100 тыс. новорожденных. В Украине описаны единичные случаи врожденного нефротического синдрома у детей.

ЭТИОЛОГИЯ. К большому сожалению, в каждом конкретном случае бывает очень трудно установить причину. В качестве этиологических факторов могут выступать вирусные инфекции, токсико-инфекционные процессы и хронические интоксикации, тонзиллярные стрептококковые и стафилококковые поражения, аллергические заболевания, эндогенные интоксикации на почве расстройств процессов обмена.

Нефротический синдром может развиваться при наследственных, врожденных заболеваниях, болезнях иммунной, аллергической, метаболической, бактериальной, вирусной и паразитарной природы. Довольно часто (в 25—30% случаев) предшествующие причины нефротического синдрома установить вообще не удается.

Первичный нефротический синдром может возникать вследствие гломерулонефрита, микрокистоза почек, первичного амилоидоза, а так-

же развиваться как семейный нефротический синдром и липоидный нефроз. Вторичный нефротический синдром может развиваться при общих болезнях (вторичный амилоидоз, периодическая болезнь, системная красная волчанка, узелковый периартериит, дерматомиозит, геморрагический васкулит, сахарный диабет, лимфогранулематоз, м^н-елома), болезнях обмена (гликогеноз, цистиноз, нефролитиаз и др.), вследствие нарушения циркуляции (тромбоз почечных вен и артерий, недостаточность кровообращения, врожденные пороки сердца и др.), при интоксикациях (тяжелые металлы, пеницилламин, сыворотки и вакцины и т.д.), вследствие инфекций и паразитарных болезней (гепатит, сифилис, туберкулез, малярия и т.д.).

Существует возможность появления нефротического синдрома при аллергических (атопических) заболеваниях типа поллинозов, аллергии на химические вещества, пищевой идиосинкразии. Детальный перечень факторов, которые могут быть причиной возникновения нефротического синдрома у детей, представлен на рисунке 78.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Многообразие причин, приводящих к возникновению нефротического синдрома, требует выделения классификационных групп в соответствии с существующей классификацией для того, чтобы поставить индивидуальный диагноз каждому больному.

В настоящее время в детской нефрологии не существует общепринятой классификации нефротического синдрома. Наиболее полная классификационная схема нефротического синдрома у детей была представлена профессором М.П. Матвеевым в 1975 году. Один из ведущих детских нефрологов России профессор М.С. Игнатова придерживается мнения, что эта систематика нефротического синдрома у детей приемлема. Однако некоторые детские нефрологи считают, что недостаток классификации М.П. Матвеева заключается в отождествлении терминов «нефротический синдром, связанный с минимальными изменениями гломерул», и «нефротическая форма гломерулонефрита».

Именно поэтому известный нефролог профессор А.В. Папаян и соавторы (1990) предложили классификацию нефротического синдрома у детей, которая основана на особенностях происхождения, клинικο-морфологических особенностях, оценке степени тяжести и характера течения заболевания, вариантах ответа на стероидную терапию, состоянии функции почек (рис. 79).

Согласно этой классификации различают первичный и вторичный нефротический синдром. Первичные формы составляют 85—90% всех случаев нефротического синдрома у детей и обусловлены липоидным нефрозом, первичным гломерулонефритом, врожденным и семейным нефротическим синдромом, первичным амилоидозом. Вторичный нефротический синдром (10—15%) возникает на фоне системных (вторичный амилоидоз, периодическая болезнь, системная красная волчанка, узелковый периартериит, геморрагический васкулит, сахарный диабет и др.) и прочих заболеваний (аллергические, обменные, интоксикации и др.). При отсутствии возможности определить причину нефротического синдрома с помощью доступных методов устанавливают диагноз идиопатического нефротического синдрома.

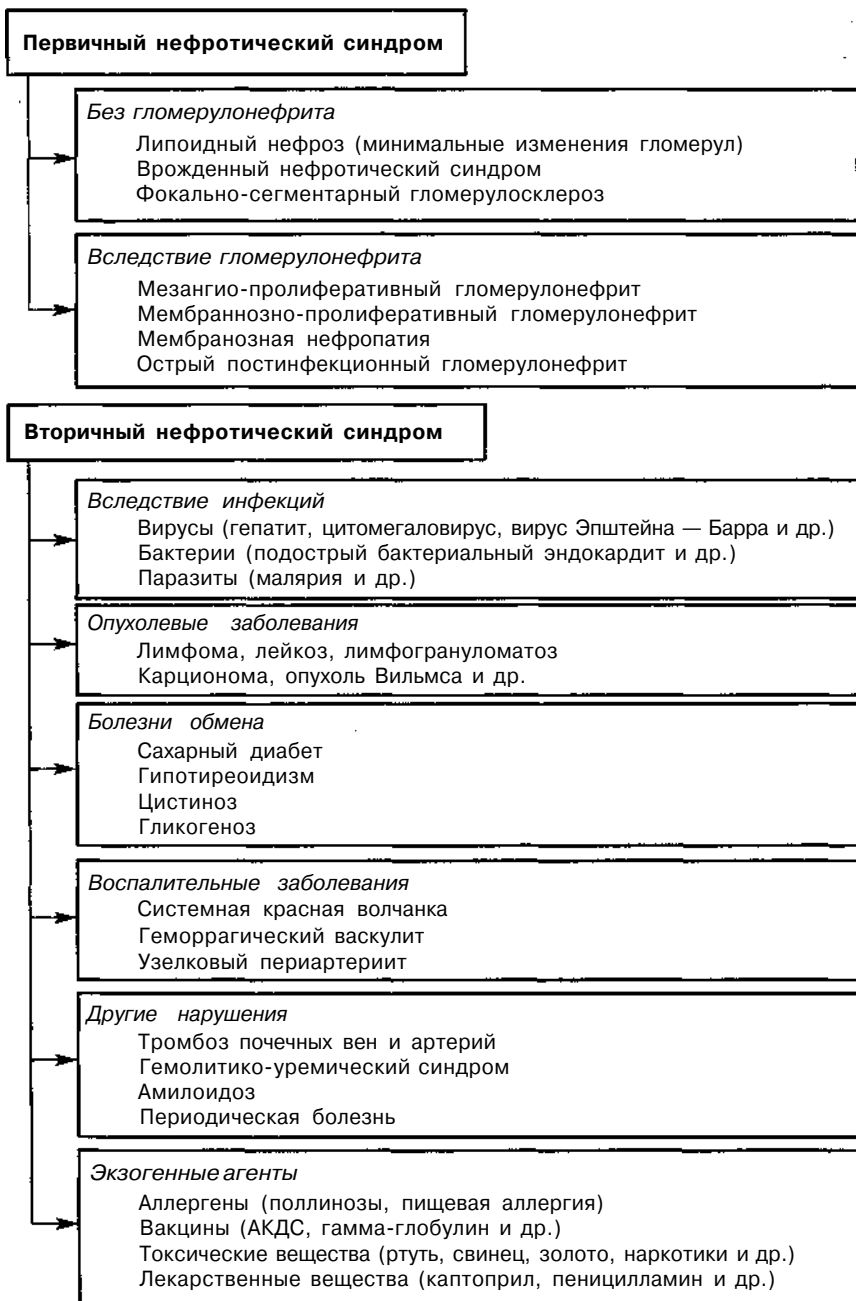


Рис. 78. Возможные причины нефротического синдрома у детей

Первичный нефротический синдром

Морфологический тип изменений	
Врожденный и наследственный	<i>Врожденный.</i> «Финский» тип — микрокистоз; диффузный мезангиальный склероз <i>Семейный.</i> Экстрамембранозный, мембранозно-пролиферативный, ФСГС, мезангио-пролиферативный, диффузный мезангиальный склероз <i>Нефротический вариант наследственного нефрита.</i> Диспластический, дистрофический, пролиферативный, фокально-сегментарный склероз <i>Нефропатическая форма первичного амилоидоза.</i> Амилоидоз, паренхиматозный тип <i>ГНИИ-липидный нефроз.</i> Минимальные изменения клубочков; при электронной микроскопии изменения подоцитов
При гломерулонефрите	<i>Нефротическая и смешанная формы гломерулонефрита.</i> Мембранозный, ФСГС, мезангио-пролиферативный, мезангио-капиллярный (мембранозно-пролиферативный), лобулярный, пролиферативный, экстракапиллярный с «полулуниями», фибропластический

Вторичный нефротический синдром

<i>Врожденный тип:</i> при цитомегалии, токсоплазмозе, сифилисе, туберкулезе, тромбозе почечных вен, опухоли Вильмса и нефробластоме	Эпимембранозный, мембранозный, пролиферативный, тромботический, ФСГС
<i>При наследственных заболеваниях:</i> синдромах Олпорта, липодистрофии, спондило-эпифизарной дисплазии	Эндо- и экстракапиллярный пролиферативный; мембранозно-пролиферативный; ФСГС
При почечном дизэмбриогенезе	Дисплазия, незрелость, нарушение дифференцировки почечной ткани
При коллагенозах	Специфические и неспецифические черты нефропатии: мембранозный, мембранозно-пролиферативный, мезангио-капиллярный, экстракапиллярный, фибропластический
При системных васкулитах	Фокально-сегментарный, тромботический, мембранозно-пролиферативный, мезангио-капиллярный, экстракапиллярный, фибропластический

Рис. 79. Классификация нефротического синдрома у детей
(А.В. Папаян и соавторы, 1990)

При инфекционных заболеваниях: вирусных, бактериальных, паразитарных	Минимальные изменения, мембранозный, мембранозно-пролиферативный, фокально-сегментарный склероз
При лекарственной болезни, отравлении солями тяжелых металлов	Мембранозный, мембранозно-пролиферативный, фокально-сегментарный склероз
При новообразованиях	Минимальные изменения, мембранозный, реже — мезангио-капиллярный, лобулярный, отложение амилоида
При эндокринных заболеваниях	Мембранозный, мембранозно-пролиферативный, реже минимальный; диабетический гломерулосклероз
При тромбозе почечных вен	Мембранозный, реже — мембранозно-пролиферативный
При вторичном амилоидозе	Периретикулярный амилоидоз (паренхиматозный тип)
Стадия активности	Активная и неактивная — клинко-лабораторная ремиссия (полная или частичная, на поддерживающей терапии или без нее, длительность ремиссии)
Тяжесть	Более легкая (гипоальбуминемия до 25 г/л), среднетяжелая (гипоальбуминемия до 25/20 г/л), тяжелая (гипоальбуминемия ниже 20 г/л)
Вариант ответа на стероидную терапию	Стероидочувствительный, стероидозависимый, стероидорезистентный
Течение	Острое, без рецидивов; хроническое рецидивирующее, часто рецидивирующее; персистирующее, прогрессирующее; подострое (быстропрогессирующее)
Функция почек	Без нарушения функции почек — НПО, ОПН, с нарушениями функции почек в остром периоде. ПН по тубулярному или гломерулярному типу, ХПН
Осложнения	Нефротический (гиповолемический) шок; абдоминальный нефротический синдром (криз), эклампсия, отек сетчатки глазного дна, ДВС-синдром, тромбозы вен и артерий почки, флеботромбозы, тромбоэмболия легочной артерии, кининовые кризы; бактериальная, вирусная, грибковая инфекции; ОПН, ХПН; осложнения, обусловленные терапией глюкокортикоидными, цитостатическими, антикоагулянтными, антиагрегантными, нестероидными противовоспалительными 4-амино-хинолинового ряда препаратами

По клиническим проявлениям нефротический синдром может быть изолированным или «чистым» (не сопровождается гематурией и гипертензией) и смешанным (сочетается с гематурией и/или гипертензией). Смешанный нефротический синдром имеет более неблагоприятное течение. Кроме того, различают полный и неполный (без отеков) нефротический синдром. При неполном нефротическом синдроме скрытую задержку жидкости обнаруживают с помощью внутрикожной пробы Мак-Клюра—Олдрича.

Важным классификационным признаком нефротического синдрома у детей является чувствительность к стероидной терапии. Этот признак является определяющим для назначения цитостатиков и оценки эффективности лечения. Различают гормоночувствительный, гормонозависимый и гормонорезистентный варианты нефротического синдрома.

Выделяют активную и неактивную (частичная или полная клинико-лабораторная ремиссия) стадии и степень тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая). Тяжесть клинических проявлений нефротического синдрома определяется степенью суточной протеинурии и соответствующей ей гипоальбуминемией: легкая — гипоальбуминемия до 25 г/л, средняя — в пределах 25—20 г/л, тяжелая — ниже 20 г/л.

Различают несколько вариантов течения нефротического синдрома у детей: острое, без рецидивов; хроническое рецидивирующее (часто рецидивирующее, персистирующее); быстро прогрессирующее, прогрессирующее.

Прогноз течения нефротического синдрома во многом предопределяется функциональным состоянием почек. У больных с нефротическим синдромом заболевание может протекать без нарушения функции почек, с нарушением функции почек по тубулярному или гломерулярному типу, с развитием острой или хронической почечной недостаточности.

Необходимо отметить, что единственным недостатком рассмотренной классификации является ее громоздкость.

Современные структурно-морфологические исследования биоптата почечной ткани у больных с нефротическим синдромом свидетельствуют о значительной гетерогенности морфологических изменений почек. В частности, при нефротическом синдроме в нефробиоптате обнаруживается гломерулопатия с минимальными изменениями, мембранозная, мезангио-пролиферативная и мембранозно-пролиферативная гломерулопатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз и фибропластический гломерулит, а также амилоидная дегенерация и дисплазии почек.

В педиатрической практике особое внимание привлекает гломерулопатия с минимальными изменениями, которая клинически проявляется липоидным (идиопатическим) нефрозом.

ЛИПОИДНЫЙ (ИДИПАТИЧЕСКИЙ) НЕФРОЗ. Это заболевание с формированием значительных расстройств белкового, липидного и водно-электролитного обмена, сопровождающееся дистрофическими изменениями эпителия клубочковых капилляров.

Прошло более 85 лет с тех пор, как понятие «липоидный нефроз» вошло в нефрологическую практику. Для обозначения обнаруженных

жировых образований в моче и похожих на такие же жировые изменения в канальцах у больных с паренхиматозными заболеваниями почек. В дальнейшем это понятие многократно трансформировалось, и в настоящее время этим термином обозначают клинически выраженный нефротический синдром неизвестной этиологии при морфологическом гломерулите с минимальными изменениями.

Липоидный нефроз составляет более 75% всех первичных форм гломерулопатий и возникает, как правило, у детей раннего и дошкольного возраста (в возрасте 2—6 лет). Мальчики болеют вдвое чаще девочек.

ЭТИОЛОГИЯ. Причина возникновения липоидного нефроза у большинства больных остается неустановленной.

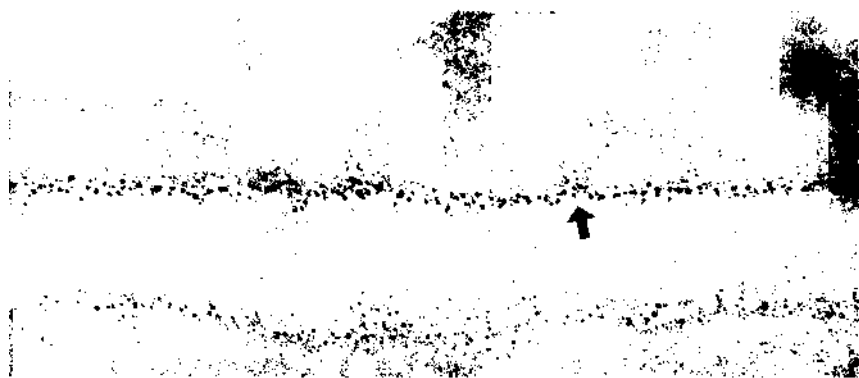
ПАТОГЕНЕЗ. Суммируя накопившиеся клинические и экспериментальные данные отечественных и зарубежных ученых, можно привести наиболее существенные факты, раскрывающие механизмы патогенеза липоидного нефроза.

В основе липоидного нефроза лежит: а) увеличение проницаемости стенки гломерулярных капилляров для белка в результате нарушения их постоянного электрического заряда; б) дисбаланс в иммунной системе; в) генетические факторы предрасположенности к развитию заболевания.

По неизвестным пока причинам у больных с липоидным нефрозом происходит уменьшение или исчезновение гепарансульфата протеогликанов, которые в норме тонким слоем покрывают эпителий и его отростки, расположенные на базальной мембране гломерул. В результате этого наблюдается потеря (или нейтрализация) анионных сайтов, поскольку протеогликаны обладают электроотрицательным зарядом высокой плотности. В норме на lamina rara externa базальной мембраны имеется 20—25 (на 1000 нм) анионных сайтов и 12—16 анионных сайтов на lamina rara interna, тогда как у больных с липоидным нефрозом количество анионных сайтов уменьшается соответственно до 10—18 и 2,5—11 (рис. 80). В результате нарушается процесс клубочковой заряд-опосредованной фильтрации, а также происходит присоединение к базальной мембране различных катионных материалов (лейкоциты и др.), обладающих нефропатогенным потенциалом (лизосомальные ферменты и др.). Указанные процессы приводят к повышению проницаемости гломерулярного фильтра и значительной протеинурии.

Следует обратить внимание, что уменьшение (потеря) анионных сайтов не является патогномоничным только для липоидного нефроза (нефротического синдрома с минимальными изменениями). Совсем недавно японские исследователи сообщили об отмеченном феномене и при других формах гломерулонефрита (IgA-нефропатия, фокальный гломерулосклероз), которые проявлялись нефротическим синдромом.

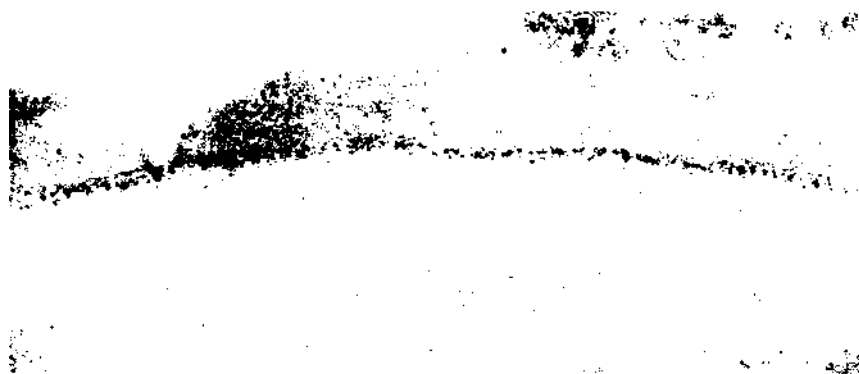
Массивная протеинурия (более 2,5 г/сут) приводит к появлению комплекса биохимических и патофизиологических реакций, способствующих формированию нефротических отеков. В частности, в результате протеинурии возникает гипопроteinемия (уровень белка снижается до



А



Б



В

Рис. 80. Электронно-микроскопическая локализация
анионных сайтов в гломерулах:
А — норма, Б, В — нефротический синдром

40—30 г/л). Считают также, что в происхождении гипопроteinемии, помимо потери белков с мочой, играют роль их усиленный катаболизм, в частности альбумина, перемещение белков во внесосудистое пространство и снижение синтеза отдельных белков. В связи с этим снижается коллоидно-осмотическое давление (с 28—30 до 6—8 мм рт. ст.) и почечный кровоток, уменьшается объем циркулирующей крови, активируется система ренин—ангиотензин и развивается вторичный альдостеронизм. Это способствует увеличению реабсорбции натрия, задержке воды, появлению и нарастанию отеков (рис. 81).

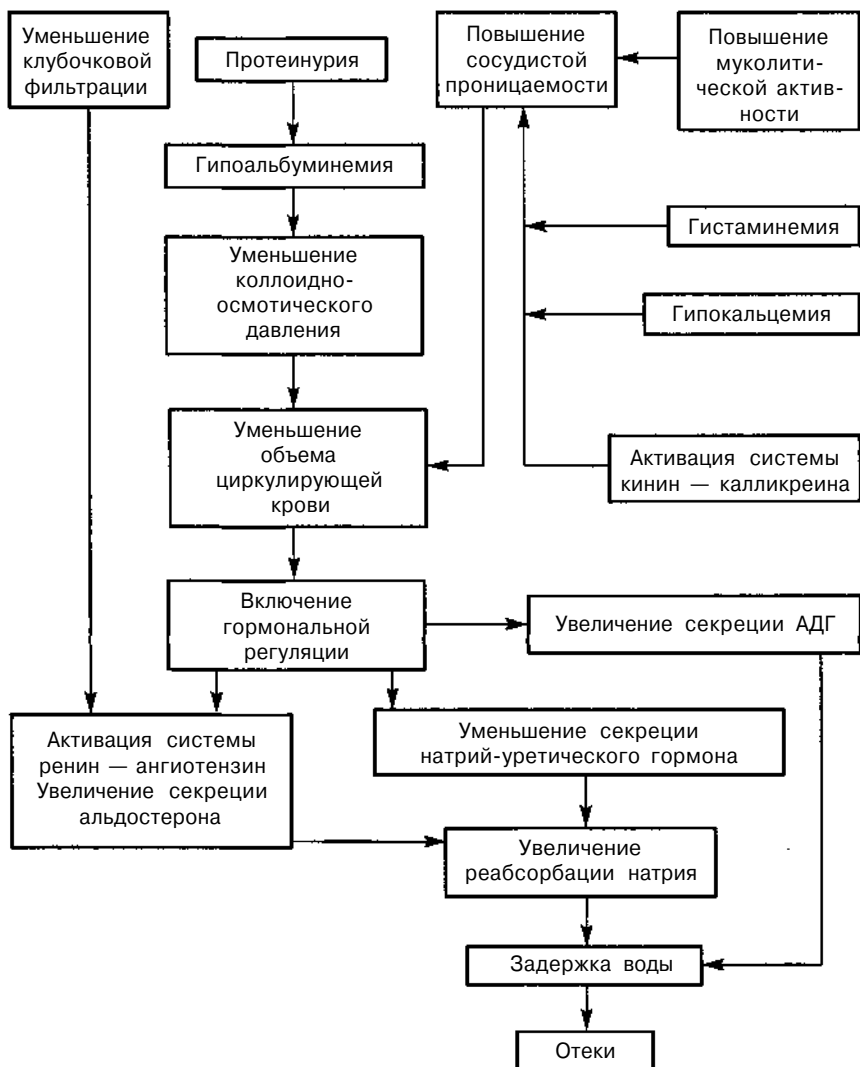


Рис. 81. Патогенетические механизмы нефротического отека

Предложенная схема механизма формирования нефротического отека известна как «классическая», или гиповолемическая.

Однако считать патогенез нефротического отека окончательно установленным нельзя. Совсем недавно была поддержана новая концепция механизма развития нефротического синдрома, во главу угла которой поставлен «первично-почечный» дефект экскреции воды и натрия. Снижению экскреции натрия и воды, по мнению исследователей, способствует снижение величины клубочковой фильтрации и/или повышенная реабсорбция электролита в проксимальных и дистальных канальцах.

Возникновение гипоальбуминемии у больных с липоидным нефрозом имеет важное значение в происхождении других обменных нарушений, в частности гиперлипидемии и гиперлипопротеидемии. Это происходит в результате усиленного образования не только альбуминов, но и липопротеидов, особенно липопротеидов низкой и очень низкой плотности, которые синтезируются в одних и тех же структурах печеночных клеток по общим метаболическим путям. Кроме того, одновременно с усилением синтеза наблюдается задержка элиминации липидов как высокомолекулярных веществ из кровяного русла, пониженный их катаболизм вследствие резкого снижения в крови уровня лецитин-холестеринацилтрансферазы и снижения активности липопротеидлипазы. Схематично патогенез гиперлипопротеидемии при липоидном нефрозе представлен на рисунке 82.

Дисбаланс в иммунной системе при липоидном нефрозе проявляется угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов. Этим свойством обладает фракция липопротеидов очень низкой плотности, которая содержит факторы, оказывающие иммуносупрессивный эффект и угнетающие пролиферацию Т-лимфоцитов. Недавно у больных липоидным нефрозом в плазме крови и моче выявлено 3—4-кратное повышение содержания растворимой формы рецепторов интерлейкина-2, которые также оказывают угнетающий эффект на Т-клеточную пролиферацию. Кроме того, у детей с нефротическим синдромом (минимальные изменения гломерул) выявлено значительное увеличение количества клеток, индуцирующих Т-лимфоциты-супрессоры, и снижение Т-лимфоцитов-супрессоров.

Лимфоциты и макрофаги больных продуцируют лимфокины и другие факторы, которые усиливают потерю клубочковых полианионов и снижают барьер проницаемости клубочков. Массивная протеинурия приводит к резкому снижению концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови, особенно IgG, уровень которого уменьшается до 4,5—6 г/л.

Что касается участия других иммунных механизмов (циркулирующие иммунные комплексы, компоненты комплемента и др.), то их роль в патогенезе липоидного нефроза, по-видимому, весьма незначительна.

Возникновение у детей липоидного нефроза во многом зависит от генетической предрасположенности. И это подтверждают проведенные исследования по изучению частоты распределения антигенов системы HLA у детей с различными клиническими формами заболеваний почек. В результате этих исследований было установлено, что наличие в фено-

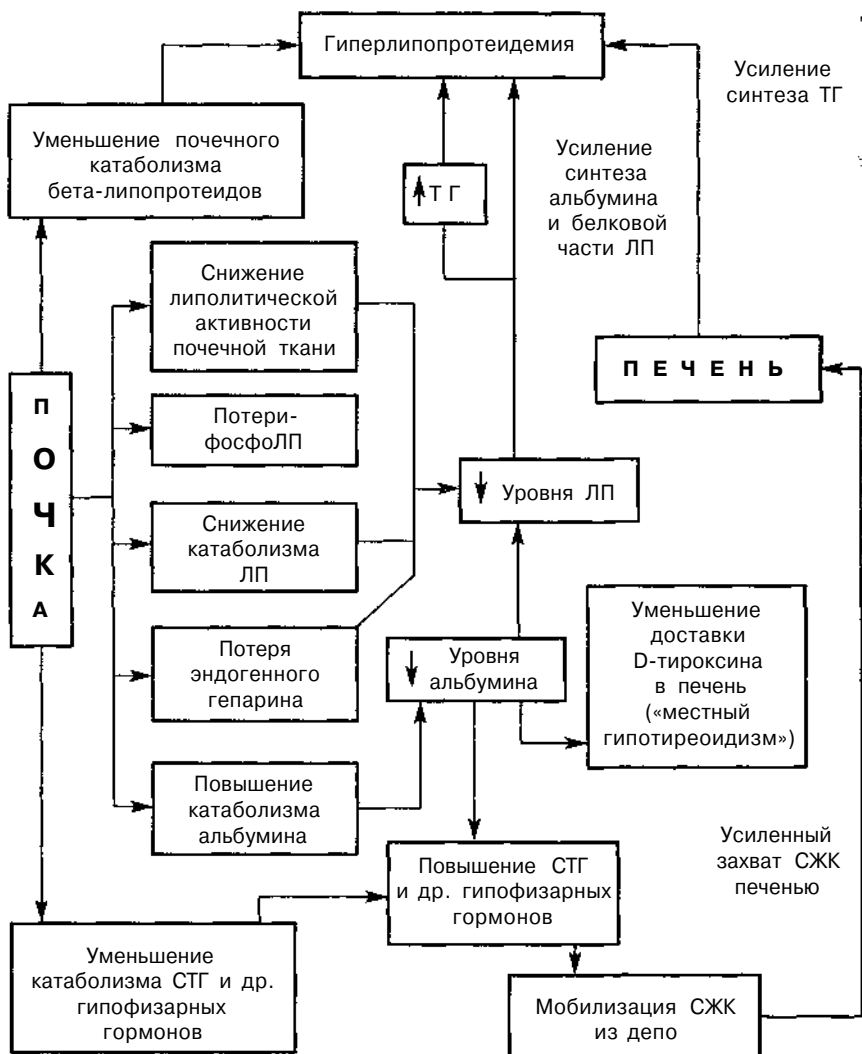


Рис. 82. Патогенез гиперлипопротеидемии при нефротическом синдроме:
 ТГ — триглицериды; ЛП — липопротеиды;
 СТГ — соматотропный гормон;
 СЖК — свободные жирные кислоты

типе HLA-антигенов B8, B27, DR3, DR7 предрасполагает к возникновению липоидного нефроза у детей. По имеющимся данным, у больных с наличием в фенотипе HLA-антигенов B8, DR3, DR7 существует почти 20-кратный (более точно — 19-кратный), более высокий относительный риск возникновения идиопатического нефротического синдрома.

Рассмотренные патогенетические механизмы развития липоидного нефроза приводят к тому, что почки макроскопически увеличиваются, становятся бледными, ткань их — набухшей, отечной. При световой микроскопии клубочки выглядят неизмененными, но выявляется поражение канальцевого аппарата почек в виде гиалиновой и вакуольной дистрофии их эпителия. Это поражение является вторичным по отношению к гломерулярным изменениям и обусловлено неспособностью эпителиальных клеток катаболизировать и реабсорбировать большое количество профильтрованного белка.

При электронной микроскопии выявляются минимальные изменения клубочков деструкция (расплавление) подоцитов и их отростков, изменение базальной мембраны клубочковых капилляров (разрыхление, расширение пор, увеличение проницаемости). Не исключено, что данные изменения, на наш взгляд, обусловлены уменьшением или исчезновением гликопротеина-фибронектина, который обеспечивает клеточную структуру. Эту точку зрения подтверждают проведенные нами исследования содержания фибронектина у детей с различными заболеваниями почек. При анализе полученных результатов оказалось, что среди обследованных групп больных (пиелонефрит, цистит, гломерулонефрит, нефротический синдром) наиболее высокий уровень фибронектина в крови наблюдается у детей с нефротическим синдромом. Можно полагать, что фибронектин в крови значительно повышается в результате его высвобождения из поврежденной почечной ткани.

Электронно-плотные депозиты, отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента при липоидной нефрозе, как правило, отсутствуют.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Липоидный (идиопатический) нефротический синдром как заболевание начинается постепенно, исподволь при удовлетворительном общем состоянии ребенка. Первыми симптомами, на которые обращают внимание дети и их родители, является нарастающая бледность кожи и слизистых оболочек, а также появление по утрам преходящей отечности век, лица. Затем отеки быстро распространяются по всему телу, становятся стойкими и выраженными, появляется жидкость в плевральной и брюшной полостях. Отеки рыхлые, мягкие, часто рецидивируют. В период развития отеков возникают жалобы на анорексию, сухость и неприятный вкус во рту, тошноту, рвоту, метеоризм, диарею, уменьшение суточного диуреза до 200 мл и менее.

Артериальное давление обычно в пределах возрастной нормы. Иногда отмечается ослабление тонов сердца, непостоянный систолический шум за счет нарушения обменных процессов в миокарде и отечности. Может наблюдаться увеличение печени и селезенки.

В редких случаях эти симптомы могут появиться внезапно и очень быстро нарастать.

На основании отмеченных клинических признаков можно установить диагноз нефротического синдрома, но для уточнения и индивидуализации диагноза следует провести дополнительное обследование. Клиническое значение лабораторно-инструментальных исследований при нефротическом синдроме представлено в таблице 97.

Использование лабораторно-инструментальных исследований при нефротическом синдроме у детей

Уровень тестов	Цель исследования	Тесты
I	Подтверждение наличия нефротического синдрома	Величина экскреции протеина Уровень общего протеина крови Соотношение белковых фракций Содержание холестерина и липидов в сыворотке крови
II	Исключение других заболеваний почек	Уровень мочевины, креатинина в сыворотке крови Клиренс эндогенного креатинина Исследование клеточного состава мочевого осадка Содержание компонентов системы комплемента, общая гемолитическая активность (CH_{50}) Антинуклеарные антитела, HBs антигены Обзорная и экскреторная урография Сонография почек и мочевого пузыря Термография Биопсия почек
III	Мониторинг осложнений и побочных реакций	Количество эритроцитов, гемоглобин Лейкоцитарная формула, тромбоциты Уровень электролитов в крови Исследование глазного дна Денситометрия костей
IV	Оценка эффективности лечения	Тесты I и III уровней

Прежде всего необходимо сделать анализы мочи. Моча становится насыщенно-желтой, густой, кислой реакции. Ее относительная плотность высока (1.030 и выше). Суточная потеря белка с мочой от 2,5 до 30 г/л и больше. В мочевом осадке содержится много гиалиновых, зернистых и эпителиальных цилиндров (10—15 экз. в поле зрения), бывают восковидные цилиндры, нередко обнаруживается много почечного эпителия. Эритроциты в моче отсутствуют или единичны в поле зрения микроскопа, изредка отмечается лейкоцитурия.

В общем анализе крови в период выраженных отеков возможно относительное повышение количества эритроцитов и гемоглобина в связи со сгущением крови. После спадения отеков отмечается гипохромная анемия (гемоглобин — 100 г/л и ниже, эритроциты — меньше $3,5 \cdot 10^9$ /л, цветной показатель ниже 0,9). В начале болезни возможны умеренный лейкоцитоз, в основном за счет лимфоцитов, эозинофилия и резко ускоренное СОЭ (как правило, в пределах 30—60 мм/ч).

При биохимическом исследовании обращают на себя внимание нарушения белкового спектра крови: гипопроteinемия (40—30 г/л и ниже),

диспротеинемия (снижение альбумина в 2—4 раза, повышение уровня альфа-2- и бета-глобулинов). Весьма характерными у больных липоидным нефрозом являются нарушения липидного обмена: гиперлипидемия (более 7,0 г/л), гиперхолестеринемия (более 6,5 ммоль/л) и повышение содержания триглицеридов (более 2 ммоль/л). С гиперлипидемией тесно связана липидурия. Выделение липидов с мочой может повышаться до 1 г в сутки, тогда как в норме не превышает 10 мг в сутки.

Для больных с липоидным нефрозом не характерна гиперазотемия. Уровень креатинина, мочевины, остаточного азота обычно в пределах нормы.

Весьма важным диагностическим и прогностическим тестом является определение селективности протеинурии. Степень селективности протеинурии может быть различной — высокоселективной, с выделением в мочу белков только с низкой молекулярной массой (альбумины), или неселективной, когда наряду с низкомолекулярными белками с мочой выделяются белки с высокой молекулярной массой (гамма-глобулины, альфа-2-макроглобулин и др.). Степень селективности протеинурии характеризуют по индексу селективности, который вычисляют как процентное отношение клиренса IgG к клиренсу альбумина. При величине индекса менее 15% протеинурию оценивают как высокоселективную, при индексе в пределах 15—30% — как умеренную и при индексе более 30% — как низкоселективную.

Концентрационная способность почек не нарушается. Клубочковая фильтрация может быть несколько сниженной лишь в период нарастания отеков, а затем неизменной или даже повышенной. Отмечается некоторое повышение канальцевой реабсорбации воды (99,2—99,6 %).

Возможен парциальный иммунодефицит Т-клеточного типа, снижение уровня IgG и IgA в сыворотке крови, а иногда — повышение IgE.

С помощью сонографии у детей с липоидным нефрозом выявляется увеличение объема почек, их гидрофильность. При радиоизотопной реносцинтиграфии выявляется снижение клубочковой фильтрации и тубулярных функций.

Пункционную биопсию для подтверждения диагноза липоидного нефроза не используют.

Таким образом, диагноз липоидного нефроза устанавливают на основании перечисленных клинико-лабораторных признаков.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Липоидный нефроз необходимо дифференцировать с нефротической формой первичного гломерулонефрита, врожденным нефротическим синдромом (финский тип, микрополикистоз), семейным нефротическим синдромом и вторичными нефротическими синдромами при системных заболеваниях соединительной ткани, почечном дизэмбриогенезе, амилоидозе и др. При этом следует иметь в виду, что признаки нефротического синдрома имеются у больных со всеми перечисленными выше заболеваниями и они не могут служить дифференциально-диагностическими критериями установления диагноза.

Дифференциальная диагностика липоидного нефроза с нефротической формой первичного гломерулонефрита заключается в следующем.

При липоидном нефрозе у больных клинически не выявляются гипертензия и азотемия, а в мочевом осадке отсутствует гематурия и выраженная лейкоцитурия. Нефротический синдром у больных липоидным нефрозом очень эффективно поддается лечению кортикостероидами (табл. 98).

При врожденном нефротическом синдроме (микрокистоз почек, финский тип) заболевание проявляется в течение первых месяцев жизни или во втором полугодии. При этом ребенок, как правило, рождается недоношенным (35—38 недель гестации), с низкой массой тела. Врачи-акушеры обращают внимание на большую плаценту, которая часто на 25% превышает массу ребенка. При сонографическом исследовании выявляется увеличение почек, повышенная эхогенность паренхимы и отсутствие кортико-медуллярной дифференциации. Врожденный нефротический синдром практически не поддается лечению кортикостероидами и иммунодепрессантами.

ЛЕЧЕНИЕ детей в активной стадии заболевания должно проводиться только в стационаре. Необходимо госпитализировать таких больных, не теряя времени. Постельный режим должен соблюдаться до исчезновения отечного синдрома.

Весьма важным моментом лечения является назначение питания ребенку с липоидным нефрозом. Практически все педиатры-нефрологи отказались от использования бессолевой диеты, поскольку имеющиеся в нефрологической и физиологической литературе данные свидетельствуют, что бессолевая диета не только не способна устранить отеки, но и усугубляет структурно-морфологические нарушения паренхимы почек, способствует диллюционной гипонатриемии.

Поэтому диета должна быть с ограничением соли, но не бессолевой, с достаточной энергетической ценностью и содержанием белка 3—4 г на 1 кг в сутки (творог, кефир, вареное мясо, отварная рыба). При снижении функций почек содержание белка в рационе уменьшается до 1 г на 1 кг массы тела в сутки. Желательно ограничить в рационе жиры животного происхождения, богатые холестерином, и вводить растительные жиры. Хорошо назначать свежие фрукты, овощные соки, богатые калием, витаминами и ферментами. Суточное количество жидкости ограничивается и должно соответствовать величине суточного диуреза за предыдущие сутки и экстраренальным потерям. В период схождения отеков разрешается постепенное увеличение жидкости, в основном за счет соков. По мере исчезновения отеков, уменьшения других признаков синдрома увеличивается в рационе содержание поваренной соли путем досаливания блюд. Стойкая анорексия также является показанием к назначению соли. Ограничения в пищевом и водно-солевом рационе постепенно снимаются, и ребенок переводится на стол № 5 (печеночный).

Диуретические средства (салуретики и осмодиуретики) назначаются всем больным во время нарастания отеков, а дозы и методика лечения определяются индивидуально с учетом их эффективности и переносимости. Широко используется лазикс и маннитол, но является также обязательным назначение альдактона, верошпирона, которые оказывают антиальдостероновый эффект.

**Дифференциально-диагностические признаки
первичного нефротического синдрома (липоидный нефроз)
и нефротического синдрома
при диффузном гломерулонефрите
(Н.П. Шабалов, 1993)**

Анамнез, возраст, симптом	Первичный нефротический синдром (липоидный нефроз)	Нефротический синдром при диффузном гломерулонефрите
Анамнез	В прошлом симптомов поражения почек и изменений в моче не было	Чаще в прошлом перенесенный острый нефрит или кратковременные изменения в моче типа очагового нефрита
Возраст	Преимущественно ранний (преддошкольный), реже — школьный	Преимущественно младший школьный, реже — дошкольный
Отеки	Выраженные, с развитием анасарки, асцита, гидроторакса, отека половых органов	Выражены умеренно, скопление жидкости в плевральной и брюшной полостях не бывает слишком большим
Кожные покровы	Очень бледные с перламутровым оттенком, сухие; шелушение эпидермиса, трещины; могут быть striae distensae, ломкость и потускнение волос и ногтей; признаки гиповитаминоза А, группы В, С, выражены ярко и на слизистых оболочках	Умеренной бледности, цвета разведенного молока; признаки дистрофии кожи и ее придатков чаще отсутствуют
Гипотрофия скелетной мускулатуры при отхождении отеков	Характерны	Не характерны
Диспепсия	Характерна	Не характерна
Увеличение печени	Типично, значительное	Умеренное
Артериальное давление	Как правило, в пределах нормы и лишь у 5—10% повышено	Как правило, повышено
Изменения в моче, протеинурия	Чаще селективная, содержание белка в моче в разгар болезни более 15—20%	Неселективная, содержание белка в моче не превышает 10—15%, в моче наряду с альбуминами есть макроглобулины

Анамнез, возраст, симптом	Первичный нефротический синдром (липидный нефроз)	Нефротический синдром при диффузном гломерулонефрите
Гематурия	Не характерна (у 10% больных)	Характерна
Цилиндрурия	Много, помимо гиалиновых, зернистые, восковидные цилиндры	Чаще преобладают гиалиновые цилиндры, другие — реже
Фильтрационная функция почки	Повышена	Снижена
Биохимический анализ крови:		
осадочный азот и его функции	В пределах нормы	Чаще уровень остаточного азота повышен
холестерин, липиды (общие, триглицериды, свободные жирные кислоты, фосфолипиды)	Всегда резкая гиперхолестеринемия и гиперлипидемия	Умеренная или незначительная гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
Белки и их фракции	Гипопротеинемия, резкое снижение уровня альбумина, γ -глобулинов, α_2 -высокий	Умеренная гипопротеинемия, уровень глобулинов чаще повышен
Титр комплекмента	Нормальный	Снижен умеренно или резко
Анализ крови: анемия	Не характерна в начале болезни	Умеренная, развивается часто
СОЭ	Резко увеличена ($> 30-40$ мм/ч)	Увеличена
Морфологические изменения клубочков при биопсии	Спаение педиклов, «обезвоживание» и набухание подоцитов при наличии минимального гломерулита	Мембранозный или мембранозно-пролиферативный гломерулит, изменение подоцитов вторичны
Течение	Как правило, чувствителен к гормональной терапии; у большинства больных исход заболевания — выздоровление, хотя у 30—50% больных бывают рецидивы	Как правило, гормонорезистентные формы; у половины больных исход — хронический нефрит

На высоте активности заболевания, в период назначения максимальных доз кортикостероидов, в течение 2—3 недель показана антибиотическая терапия, цель которой подавить инфекцию в хронических очагах воспаления, предупредить возможность развития бактериальных осложнений. Их назначение оправдано весной и осенью больным с неполной лабораторной ремиссией, пребывающим на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения. Это позволяет предупредить рост активности процесса и добиваться стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Ведущее место в лечении нефротического синдрома занимают глюкокортикостероиды, цитостатики, антикоагулянты и антиагреганты. В связи с частой склонностью нефротического синдрома к затяжному рецидивирующему течению продолжительность прерывистого лечения поддерживающими дозами преднизолона обычно составляет 6—12 месяцев и более.

Глкжокортикоиды назначают в максимальной суточной дозе 1—3,5 мг на 1 кг массы тела (или 35—40 мг на 1 кв. м поверхности тела, но не более 60 мг/сут). До исчезновения отеков глкжокортикоиды применяют внутривенно, а затем переходят на пероральную дачу препарата. Лечение глкжокортикоидами в максимальной суточной дозе продолжают в течение 6—8 недель, а затем каждые 6—8 недель суточную дозу снижают на 2,5 мг, и дозу 5 мг/сут оставляют до окончания лечения.

Клинические наблюдения убедительно свидетельствуют, что альтернирующая схема (через день) применения глюкокортикоидов у больных липоидным нефрозом более эффективна, чем интермиттирующая схема (3 дня в неделю, 4 дня — перерыв). Альтернирующая схема глюкокортикоидной терапии чаще приводит к выздоровлению больных, обеспечивает более быструю ремиссию, значительно удлиняет ее продолжительность и уменьшает частоту обострений. При этом побочные реакции и осложнения встречаются даже с несколько меньшей частотой, чем при интермиттирующей схеме.

Лечение глюкокортикоидами является достаточно эффективным у больных липоидным нефрозом. Большинство больных оказываются гормоночувствительными. Однако часть их — гормонорезистентны или гормонозависимы. Поэтому в детской нефрологии в течение многих лет ведутся поиски маркеров, которые могли бы прогнозировать эффект глюкокортикоидной терапии. В этом плане выполнены специальные работы, в которых было показано, что у детей с гормонорезистентным нефротическим синдромом имеется низкое содержание глюкокортикоидных рецепторов на лимфоцитах периферической крови. Кроме того, было показано, что у больных с относительно низким содержанием глюкокортикоидных рецепторов в лимфоцитах терапия глюкокортикоидами была малоэффективна, тогда как у детей с высоким числом глюкокортикоидных рецепторов проводимое глюкокортикоидами лечение чаще всего было эффективным.

Необходимо обратить внимание еще на очень важные факты. Известно, что под влиянием экзогенных препаратов глюкокортикоидов на лимфоцитах и других клетках значительно уменьшается число глюкокортикоидных рецепторов. Более того, недавно группой австралий-

ских нефрологов установлено, что для 50%-го угнетения реакции бласт-трансформации лимфоцитов больных липоидным нефрозом необходимы более высокие дозы преднизолона, чем у здоровых детей. Эти данные противоречат приведенным выше и не позволяют рассматривать количество глюкокортикоидных рецепторов как абсолютный маркер прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии. По-видимому, нельзя свести эффективность глюкокортикоидной терапии больных липоидным нефрозом только к оценке содержания глюкокортикоидных рецепторов на лимфоцитах.

Также не увенчалась успехом попытка прогнозировать эффективность глюкокортикоидной терапии у больных липоидным нефрозом с помощью определения фармакокинетических параметров преднизолона.

Вероятно, более перспективным для решения вопроса о целесообразности назначения глюкокортикоидов является использование формул, представленных большой группой европейских и американских педиатров-нефрологов. Формулы для определения прогноза эффективности глюкокортикоидной терапии основаны на комплексе клинико-лабораторных признаков, которые отражают особенности течения заболевания.

С целью повышения эффективности глюкокортикоидной терапии у больных липоидным нефрозом ее сочетают с применением цитостатиков. Предпочтение отдают хлорбутину (хлорамбуцилу) или лейкерану, которые назначают в максимальной суточной дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела через 6—8 недель лечения максимальными дозами глюкокортикоидов. Максимальную дозу цитостатика применяют в течение 6—8 недель, а в дальнейшем переходят на половинную дозу до окончания курса лечения. Последовательное назначение хлорбутина или лейкера не позволяет уменьшить продолжительность применения глюкокортикоидов в максимальных дозах.

В последнее время в нефрологической литературе активно обсуждается целесообразность и эффективность применения для лечения липоидного нефроза иммуносупрессивного препарата — циклоспорина. Препарат назначают в суточной дозе 3—6 мг на 1 кг массы тела, которая обеспечивает концентрацию в плазме крови в пределах 50—600 нг/мл. Однако оценка эффективности циклоспорина неоднозначна. Имеется сообщение японских исследователей, в котором показана высокая эффективность применения циклоспорина у больных с гормонозависимым нефротическим синдромом. Совсем недавно этой группой японских исследователей были сообщены подробные результаты лечения циклоспорином 19 детей с часто рецидивирующим гормонозависимым нефротическим синдромом. Циклоспорин назначали в течение 6 месяцев в суточной дозе 3—5 мг на 1 кг массы тела, что обеспечивало высокую его концентрацию в крови в пределах 200—600 нг/мл. Затем переходили на поддерживающее лечение в суточной дозе до 2,5 мг на 1 кг в течение 12 месяцев. Длительное лечение циклоспорином способствует уменьшению частоты рецидивов и снижает вероятную токсичность стероидов. По данным авторов, у 36,8% детей отсутствовали рецидивы нефротического синдрома, у 42,1% — они были редкими и только у 4%

больных рецидивы отмечались часто. Если общее количество рецидивов до лечения циклоспорином составило 42, то в течение 18-месячного периода наблюдения — только 18. В среднем на 1 больного до лечения приходилось $2,2 \pm 0,4$ рецидивов, а после лечения — $0,6 \pm 0,6$.

Однако французские педиатры-нефрологи не подтвердили этих результатов. По их данным, терапия хлорамбуцилом значительно более эффективная, чем циклоспорином.

Нестероидные противовоспалительные препараты также используются в лечении данной патологии, особенно при неполном нефротическом синдроме и на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения. В последние годы в лечении нефротического синдрома стали широко применять иммуномодуляторы и мембраностабилизаторы.

Во всех периодах заболевания проводится симптоматическая терапия, направленная на повышение защитных свойств организма (витамины, ферменты и др.). После выписки из стационара все больные дети подлежат диспансеризации и реабилитации. Стойкая клинико-лабораторная ремиссия в течение 5 лет является основанием для снятия с учета, ребенок считается выздоровевшим. В этот период профилактические прививки не желательны.

В большинстве случаев, несмотря на затяжное течение и склонность к частым рецидивам, прогноз благоприятный. У 80—90% больных достигается полная клинико-лабораторная ремиссия. Случаи неблагоприятных исходов обусловлены переходом «чистого» нефротического синдрома в смешанный, с последующей хронизацией процесса, развитием тяжелых осложнений и наложением интеркуррентных заболеваний.

ПРОФИЛАКТИКА. Предусматривает комплекс мер, направленных на снижение риска заболевания нефротическим синдромом: рациональное использование факторов внешней среды, полноценное питание, санация очагов хронической инфекции, проведение закаливающих процедур и гимнастики, своевременное выявление и лечение детей, часто болеющих ОРВИ, стрептококковыми заболеваниями (ангина и др.) и склонных к аллергическим процессам.

Что касается других клинических форм первичного нефротического синдрома (врожденный, семейный и др.), то они у детей встречаются реже.

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

В последние годы значительно возрос интерес к проблеме повреждений интерстициальной ткани и канальцев почек в результате инфекционных, метаболических, иммунных, токсических и других процессов. Нередко заболевание своевременно не распознается, часто протекает под маской других заболеваний почек.

В современной нефрологической литературе активно обсуждаются взаимоотношения тубулоинтерстициального нефрита и пиелонефрита.

Некоторые исследователи и Комитет экспертов ВОЗ (1985) считают, что пиелонефрит является клинической формой тубулоинтерстициального нефрита, которую обозначают как «острый (или хронический) инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит». Причем согласно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ—10, Женева, 1995) пиелонефрит включен в рубрику тубулоинтерстициальных болезней почек. Однако при пиелонефрите имеют место не только паренхиматозные почечные изменения, но и поражения лоханочно-чашечной системы почки и ее форникального аппарата. Поэтому нельзя рассматривать пиелонефрит только как вариант тубулоинтерстициального нефрита.

В настоящее время тубулоинтерстициальный нефрит определяют как неспецифическое острое или хроническое, абактериальное, неструктивное воспаление межуточной ткани почек с вовлечением в процесс канальцев, а также системы кровеносных и лимфатических сосудов почек, а в последующем — и всего нефрона.

В нефрологической литературе используются термины «тубулоинтерстициальный нефрит» и «интерстициальный нефрит». Оба они являются синонимами, но многие нефрологи придерживаются той точки зрения, что тубулоинтерстициальный нефрит лучше отражает клинко-гистологические особенности течения заболевания, поскольку указывает на одновременное повреждение интерстиция и канальцев почек. Поэтому мы будем пользоваться термином «тубулоинтерстициальный нефрит».

Впервые тубулоинтерстициальный нефрит был описан в 1898 году.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. В литературе имеются лишь единичные эпидемиологические исследования, в которых приводятся данные о частоте встречаемости тубулоинтерстициального нефрита. По данным пункционной биопсии, тубулоинтерстициальный нефрит составляет 5—7% всех случаев патологии почек у детей и встречается у 2% детей с острой почечной недостаточностью. Тубулоинтерстициальный нефрит наблюдается примерно у 14% детей с нефропатологией, находящихся на диспансерном учете.

ЭТИОЛОГИЯ. Чрезвычайно сложным является вопрос о причинных факторах, приводящих к тубулоинтерстициальному повреждению почек у детей. Большинство исследователей сходитя в том, что заболевание имеет полиэтиологическую природу.

Развитие острой формы тубулоинтерстициального нефрита наблюдается после бактериальных (стрептококк, дифтерия, пневмококк и др.), вирусных (вирус Эпштейна—Барра, цитомегаловирус, герпес и др.) и некоторых других (микоплазма, лептоспироз, токсоплазмоз и др.) инфекций. Токсико-аллергический вариант тубулоинтерстициального нефрита может развиваться у инфицированных туберкулезом детей.

Ранее на основании клинко-экспериментальных исследований была показана возможность формирования хронического тубулоинтерстициального нефрита в результате длительной персистенции респираторных

вирусов. Было высказано предположение, что развитие клинических проявлений абактериального тубулоинтерстициального нефрита связано главным образом с активацией врожденной коксактивирусной инфекции. Грипп, аденовирусная и другие респираторные вирусы могут способствовать активации эндогенной коксактивирусной инфекции, персистирующей в тканях мочевой системы. Считают, что в структуре тубулоинтерстициального нефрита 46% составляет нефрит поствирусного генеза.

Абактериальное токсическое повреждение межпочечной ткани возможно при отравлениях, ожогах, травмах, гемолитических процессах, а также при острых сосудистых расстройствах (шок, коллапс).

Частому возникновению тубулоинтерстициального нефрита способствуют продолжительные курсы лечения детей бета-лактамами ^некоторыми другими антибиотиками, противовирусными препаратами, сульфаниламидами, нестероидными противовоспалительными средствами и анальгетиками, диуретиками, а также некоторыми другими лекарственными средствами. Установлено, что 4% взрослых пациентов, находящихся на гемодиализе, составляют больные с «анальгетической» нефропатией, число которых в индустриально развитых странах достигает 30—40%.

По обобщенным данным, более 60 наименований лекарственных препаратов, которые приведены в таблице 99, могут выступать этиологическими агентами тубулоинтерстициального нефрита. Считают, что для

Таблица 99

Лекарственные препараты, способные вызвать тубулоинтерстициальный нефрит

Бета-лактамы антибиотики	Другие анти- биотики и противовирусные препараты	Противо- воспалительные препараты	Диуретики	Другие лекарственные средства
Метициллин Пенициллин Ампициллин Оксациллин Нафциллин Карбенициллин Амоксициллин Цефалотин Цефалексин Цефрадин Цефотаксим Цефокситин Цефотетан	Сульфаниламиды Котримоксазол Рифампин Полимиксин Этамбутол Тетрациклин Ванкомицин Эритромицин Канамицин Гентамицин Колистин Интерферон Ацикловир Ципрофлоксацин	Индометацин Фенилбутазон Фенопрофен Напроксен Ибупрофен Феназон Мефенамовая кислота Толметин Дифлунизал Аспирин Фенацетин Парацетамол	Тиазиды Фуросемид Хлорталидон Триамтерен	Фениндион Глафенин Дифенилгидантоин Циметидин Сульфинпиразон Аллопуринол Карбамазепин Клофибрат Азатиоприн Фенилпропаноламин Альдомет Фенобарбитал Диазепам D-Пенициллимин Антипирин Карбимазол Циклоспорин Каптоприл Литий

развития тубулоинтерстициального нефрита имеет значение не столько доза препарата, сколько длительность его приема и повышенная к нему чувствительность. Как правило, при приеме лекарственных препаратов более 10 дней существует высокий риск возникновения тубулоинтерстициального нефрита.

Важными причинными факторами тубулоинтерстициального нефрита являются также аномалии развития органов мочевой системы (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, поликистоз почек и др.), канальцевые энзимопатии, дизметаболические нарушения (цистиноз, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипероксалурия, гипокалиемия и др.), нарушения стабильности цитомембран и дизэмбриогенез почечной ткани, атопические реакции и гипоиммунные состояния.

Тубулоинтерстициальный компонент патологического процесса сопровождает течение гломерулонефрита, системной красной волчанки, балканской нефропатии, гемолитико-уремического синдрома и некоторых других заболеваний.

ПАТОГЕНЕЗ. Перечисленные выше причинные факторы тубулоинтерстициального нефрита не являются специфическими. Они могут вызывать и другие патологические состояния. Поэтому однозначно определить патогенетические механизмы тубулоинтерстициального нефрита довольно сложно. В настоящее время ясно одно, что патогенез тубулоинтерстициального нефрита довольно неоднозначен и механизм возникновения заболевания определяется как особенностями этиологического агента, так и реактивности организма ребенка.

Представляется, что в наиболее обобщенном виде развитие тубулоинтерстициального нефрита обусловлено следующими иммунными механизмами (*рис. 83*).

Первый механизм — повреждение интерстициальной ткани и почечных канальцев происходит в результате отложения антител к базальной мембране канальцев. Эти антитела образуются на гликопротеин, который имеет молекулярную массу 48 кДа и выявляется в базальной мембране проксимальных канальцев, а также на гликопротеин, получивший название белок Тамма—Хорсфалла, который имеет молекулярную массу 80 кДа и синтезируется эпителиальными клетками восходящей части петли Генле. Антитела к указанным антигенам базальной мембраны канальцев образуются в результате: а) повреждения базальной мембраны (например микроорганизмами) и высвобождения антигенов, которые попадают в циркуляторное русло и на них образуются аутоантитела или б) тубулярные базальные мембраны могут приобретать новую антигенность за счет присоединения различных химических соединений, например лекарственных препаратов, а также в) за счет наличия перекрестнореагирующих участков антигенов микроорганизмов и базальных мембран канальцев. Образующиеся таким образом антитела откладываются вдоль базальных мембран канальцев в виде линейных отложений IgG, индуцируя активацию комплемента и клеточную инфильтрацию. При этом механизме развития тубулоинтерстициального нефрита характерной особенностью является наличие линейных депозитов вдоль тубулярных базальных мембран.

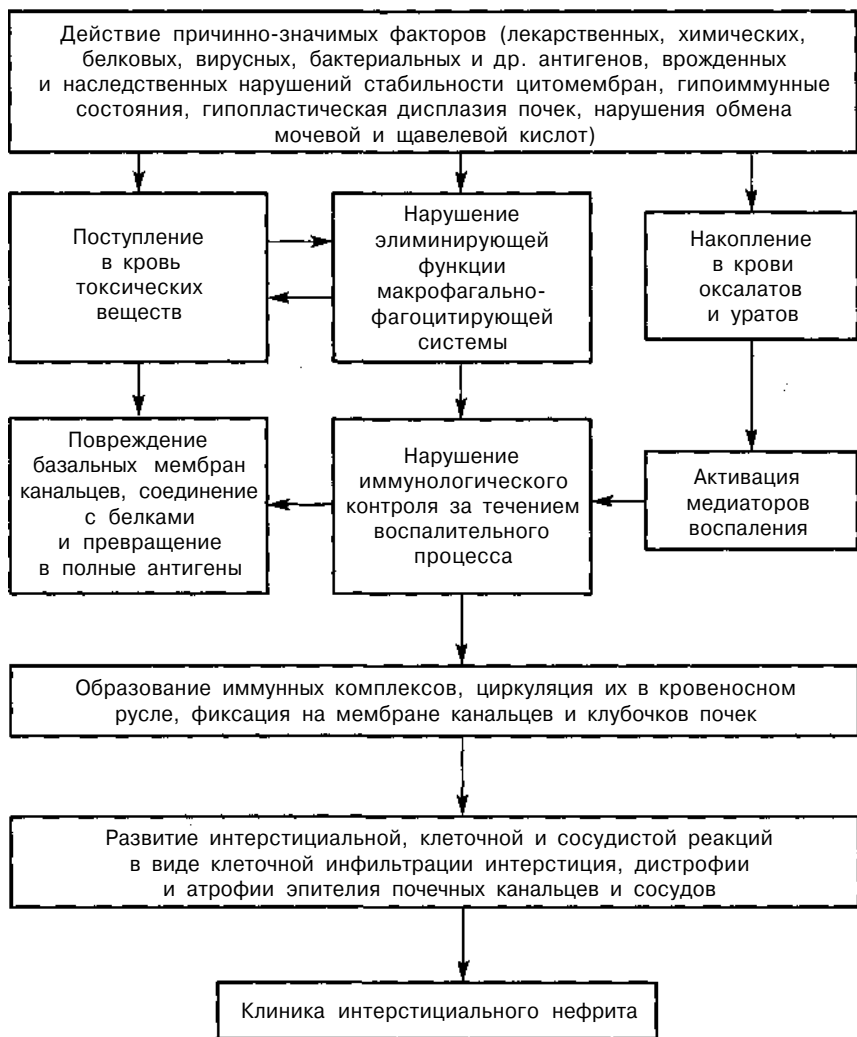


Рис. 83. Схема патогенеза интерстициального нефрита

Второй механизм — развитие заболевания обусловлено отложением иммунных комплексов, содержащих эндогенные почечные или экзогенные антигены, которые формируются в циркуляторном русле или образуются *in situ*. Иммунные комплексы откладываются вдоль базальных мембран канальцев, а иногда и в стенке перитубулярных капилляров или интерстициальной ткани, в виде гранулярных отложений IgG и C3 (реже IgM и IgA). Это приводит к локальной клеточной инфильтрации, главным образом — мононуклеарами, повреждению канальцев, утолщению и/или раздвоению их базальной мембраны, интерстициальному фиброзу.

Третий механизм — тубулоинтерстициальный нефрит является результатом клеточно-опосредованных реакций гиперчувствительности замедленного типа. В основе поражения канальцев и интерстиция при этом механизме тубулоинтерстициального нефрита лежит инфильтрация почечной ткани активированными Т-лимфоцитами, которые имеют рецепторы к интерлейкину-2, являются С08-позитивными и обладают цитотоксической активностью. При таком механизме развития заболевания часто имеет место нарушение иммунорегуляторных процессов, в частности, наблюдается снижение соотношения Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров CD4/CD8. Считают, что указанный механизм имеет важное значение при развитии тубулоинтерстициального нефрита, течение которого сочетается с увеитом (Jones, Eddy, 1992). При этом была выявлена активация гранулоцитов, которые участвуют в фагоцитозе или опосредуют антигензависимую клеточную цитотоксичность.

Четвертый механизм — формирование патологического процесса может быть обусловлено IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности немедленного типа. При этом отмечается значительное повышение уровня IgE в крови и его присутствие в плазматических клетках, расположенных в интерстиции. В пользу аллергического компонента воспаления свидетельствуют часто отмечаемые у больных полиморфные кожные высыпания, эозинофилия, наличие эозинофилов в воспалительных инфильтратах межуточной ткани и их экскреция с мочой.

Указанные иммунные механизмы создают первичный очаг повреждения, вызывают воспалительный отек межуточной ткани почек (*табл. 100*), что приводит к механическому сдавливанию сосудов и канальцев нефрона. В результате возникает снижение почечной гемодинамики, повышение внутриканальцевого давления, падение скорости клубочковой фильтрации, что в конечном итоге приводит к повышению концентрации сывороточного креатинина и других азотистых продуктов. В случаях возникновения выраженной ишемии сосочковой зоны почек возможно развитие папиллярного некроза с массивной гематурией. Отек интерстиция и поражение канальцев приводят к уменьшению реабсорбции воды и белка, обуславливают полиурию и гипостенурию, несмотря на уменьшение клубочкового фильтрата. Длительная компрессия перитубулярных капилляров лежит в основе развития канальцевого ацидоза, нарушений в электролитном обмене, обеспечивает скопление в канальцах кристаллов оксалата кальция и др.

Указанные процессы приводят к тому, что при острой форме заболевания возникает некоторое увеличение почек за счет отека интерстиция, наблюдается выраженная очаговая или диффузная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, эозинофилами и полиморфноядерными лейкоцитами. Тубулярный эпителий значительно уплощается, появляется характерная дистрофия и атрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, их базальные мембраны утолщаются, контуры становятся нечеткими, местами появляются разрывы.

Обращает на себя внимание, что при тубулоинтерстициальном нефрите обычно отсутствуют изменения в клубочках.

При хронически рецидивирующей форме тубулоинтерстициального нефрита превалируют склеротические изменения, утолщения базальных

**Динамика морфологических изменений
при тубулоинтерстициальном нефрите**
(Б.И. Шулутко, 1982; Ooi и соавторы, 1975;
Zollinger, 1972; А.И. Клембовский, 1989 и др.)

Дни заболевания	Морфологические изменения
1-й	Отек интерстиция, клеточные инфильтраты с плазматическими клетками и эозинофилами, которые фагоцитируют иммунные комплексы, содержащие IgE
2-й	Вокруг канальцев кортикальной зоны выявляются инфильтраты с большими мононуклеарными клетками — эозинофилами. Эпителиальные клетки канальцев содержат много вакуолей
5-й	Увеличивается отек и распространение инфильтратов в интерстиции. Значительные дистрофические изменения в канальцах, особенно в дистальном отделе
10-й	Максимальные морфологические изменения обнаруживаются к 10-му дню. Клеточные инфильтраты в большом количестве не только в интерстиции, но и в корковом веществе. В клубочках — лейкоциты. Канальцы расширены, с белковыми включениями и кристаллами оксалатов. Базальная мембрана с нечеткими контурами, имеет повреждения
11—120-й	Обратное развитие морфологических изменений

мембран канальцев, перитубулярный фиброз, гиалинизация гломерул и выраженный склероз почечных сосочков.

С помощью иммунофлюоресцентного исследования вдоль базальной мембраны канальцев обнаруживаются линейные (антительные) или гранулярные (иммунокомплексные) депозиты иммуноглобулинов (преимущественно IgG и IgE) и C3-компонента комплемента.

При динамическом наблюдении за активностью тубулоинтерстициального нефрита целесообразно исследовать малоновый диальдегид (МДА) в крови и моче, поскольку установлено значительное его повышение в указанных биологических средах. Однако наряду с выраженным повышением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) важное значение имеет состояние антиокислительной активности плазмы (АОА). Было установлено, что в активной фазе тубулоинтерстициального нефрита имеет место существенное изменение соотношения показателей ПОЛ и АОА крови, тогда как у больных дизметаболической нефропатией содержание МДА по сравнению с нормой увеличивается незначительно.

При сравнении активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) следует отметить, что наибольшие сдвиги выявлены у больных тубулоинтерстициальным нефритом. Активность СОД была

достоверно снижена почти в 4 раза у больных тубулоинтерстициальным нефритом и в 2 раза — у пациентов с дизметаболической нефропатией. У обследуемых больных отмечена только небольшая тенденция к повышению активности ГП. Полагают, что снижение обеспечения тканей организма антиоксидантными ферментами служит предпосылкой для повышения уровня МДА. При этом минимальное повышение последнего у детей с дизметаболической нефропатией авторы объясняют достаточной активностью глутатионовой системы защиты у этих больных, благодаря чему происходит эффективное удаление первичных продуктов перекисления (точки приложения ГП) и тем самым ограничивается образование из них вторичных, т.е. МДА. Истощение СОД указывает на активную инактивацию супероксидных радикалов, инициирующих ПОЛ. При тубулоинтерстициальном нефрите, когда наблюдается особенно отчетливое истощение антиоксидантной защиты, отмечается выраженное накопление вторичных продуктов ПОЛ. Исходя из этого, при тубулоинтерстициальном нефрите имеет значение не столько сам факт повышения активности ПОЛ, сколько изменение соотношения между процессами образования продуктов перекисления и антиоксидантной ферментной защитой.

Проведенное сопоставление показателей энзимурии с выраженностью морфологических изменений почечного интерстиция позволило установить, что с нарастанием дистрофических и атрофических изменений тубулярного эпителия у части больных тубулоинтерстициальным нефритом содержание в моче мембраносвязанных и лизосомальных ферментов нормализуется, что может свидетельствовать об истощении выработки ферментов клетками тубулярного эпителия.

Многообразие причинных факторов, способных приводить к развитию тубулоинтерстициального нефрита, и многочисленные особенности течения заболевания требуют достаточно четкой клинической оценки.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В англо-американской нефрологической литературе традиционно различают острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. В основе такого подразделения лежат морфологические изменения. При острой форме заболевания возможно восстановление нормальной тубулоинтерстициальной архитектуры почек, тогда как при хронической — значительный интерстициальный фиброз и атрофия канальцев носят необратимый характер.

С клинической точки зрения наиболее полной является классификация, предложенная Н.А. Коровиной (1979). Первоначально Н.А. Коровина в зависимости от причинных факторов выделила 7 основных вариантов тубулоинтерстициального нефрита: токсико-аллергический, дизметаболический, поствирусный, лептоспирозный, дисциркуляторный, аутоиммунный и на фоне почечного дизэмбриогенеза. Совсем недавно Н.А.Коровина и И.Н.Захарова (1998) на основании клинкоморфологических сопоставлений внесли некоторые изменения и дополнения в рабочую классификацию тубулоинтерстициального нефрита у детей (*табл. 101*). В частности, выделены 8 вариантов тубулоинтерстициального нефрита, но из классификации был исключен как отдельный вариант лептоспирозный и дополнительно внесен вариант

Рабочая классификация тубулоинтерстициального нефрита у детей

(Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, 1998)

Варианты тубулоинтерстициального нефрита	Стадия заболевания	Характер течения	Функции почек
Токсико-аллергический Дизметаболический Поствирусный При почечном дизэмбриогенезе При микроэлементозах Радиационный Циркуляторный Аутоиммунный	Активная фаза Неактивная фаза (клинико-лабораторная ремиссия)	Острое Хроническое: — манифестное — волнообразное — латентное	Сохранена Снижение тубулярных функций Парциальное снижение тубулярных и гломерулярных функций ХПН ОПН

тубулоинтерстициального нефрита, возникающий при микроэлементозах, а также при действии радиационного фактора.

Острый токсико-аллергический тубулоинтерстициальный нефрит может развиваться на фоне воздействия бактерий, лекарственных препаратов, вакцин, сывороток, инфицированности туберкулезом. О дисметаболическом варианте следует говорить при нарушении метаболизма оксалатов, уратов, цистина, калия, натрия, магния, кальция, развитии метаболического ацидоза. О поствирусном варианте можно думать при развитии тубулоинтерстициального нефрита в результате воздействия вирусов (грипп, парагрипп, аденовирус, энтеровирусы и др.). Дисциркуляторный вариант наблюдается при аномалиях количества и положения почек, патологической подвижности почек. В генезе данного варианта тубулоинтерстициального нефрита существенную роль играют гипоксия почечной ткани, нарушение венозного оттока и лимфостаз. Тубулоинтерстициальный нефрит при микроэлементозах связан с длительной инкорпорацией свинца, ртути, золота, лития, серебра.

В соответствии с этой классификацией наличие клинических и лабораторных признаков тубулоинтерстициального нефрита указывает на активную стадию заболевания. Минимальная (I степень) активности тубулоинтерстициального нефрита имеет место при наличии симптомов интоксикации и мочевого синдрома. Для II степени активности, кроме мочевого синдрома, характерно обнаружение обменных нарушений (изменение спектра белковых фракций, липидов и др.). Максимальная активность (III степень) процесса сопровождается выраженными экстраренальными признаками заболевания, появлением гематурии, развитием полного или неполного нефротического синдрома.

Отсутствие клинических и лабораторных признаков заболевания, восстановление тубулярных функций почек указывает на клинко-лабораторную ремиссию.

Различные варианты тубулоинтерстициального нефрита могут иметь острое и хроническое (манифестное, латентное или волнообразное) течение. Острое течение характеризуется четко очерченным началом заболевания и довольно быстрым обратным развитием с восстановлением структуры почечной паренхимы. Хроническое течение тубулоинтерстициального нефрита характеризуется гломерулярными поражениями и снижением клубочковой фильтрации. Латентное течение характеризуется случайным обнаружением мочевого синдрома при диспансеризации или при обследовании в связи с заболеванием кого-либо из членов семьи. Волнообразное течение характеризуется периодическим появлением экстраренальных симптомов, прогрессированием проявлений мочевого синдрома и нарушения тубулярных функций.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина тубулоинтерстициального нефрита, как правило, маломанифестна и обычно неспецифична. Клинико-лабораторные признаки тубулоинтерстициального нефрита приведены в таблице 102. В семиологии заболевания присутствуют обычно неспецифические симптомы. При остром течении отмечаются признаки основного заболевания (ОРВИ, сепсис и др.), симптомы общей интоксикации (повышение температуры, озноб, головная боль, слабость, снижение аппетита, боль в животе, тошнота, рвота). Кроме того, характерна артериальная гипотензия, сыпи на коже и артропатии. Гипертензия бывает только при наличии явлений почечной недостаточности. Для мочевого синдрома характерно наличие протеинурии (в пределах 1 г/л), которая имеет канальцевый характер (например бета-2-микроглобулин, который составляет более 50% всех белков мочи), гематурии, лейкоцитурии лимфоцитарного характера, эозинофиурии и глюкозурии. В анализах крови выявляется анемия (гемоглобин менее 110 г/л), лейкоцитоз, эозинофилия и ускоренная СОЭ.

На ранних этапах развития заболевания определяется снижение экскреторной и секреторной функций канальцев, уменьшение титруемой кислотности мочи, экскреции с мочой аммиака и снижение относитель-

Таблица 102

Клинико-лабораторные признаки тубулоинтерстициального нефрита у детей

Клинические признаки	Лабораторные изменения	Функциональные нарушения
Боли в животе Рвота, анорексия Утомляемость Уменьшение массы тела Лихорадка Сыпи Артропатия	Ускоренная СОЭ Анемия Лейкоцитоз Эозинофилия Мочевой синдром: Эритроцитурия Протеинурия Лейкоцитурия Эозинофиурия Цилиндрuria	Дисфункция канальцев: — глюкозурия — аминоацидурия — фосфатурия — почечный тубулярный ацидоз — изостенурия Снижение клубочковой фильтрации

ной плотности мочи. Нарушаются процессы транспорта и реабсорбции в канальцах. При интерстициальных нефритах, развившихся на фоне метаболических нарушений, дисплазии почечной ткани, аномалий мочевой системы возможно появление гипертензии, нефритического синдрома, высокого процента эозинофилов и лимфоцитов в мочевом осадке. /

Обоснование диагноза заболевания требует учета всех перечисленных выше клинико-лабораторных данных. При этом необходим тщательный анализ данных клинико-лабораторного, генеалогического, аудиометрического и нередко — морфобиоптического исследований.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Проводят с гематурической формой гломерулонефрита (*табл. 103*), пиелонефритом и наследственным нефритом (*табл. 104*), а также другими врожденными и приобретенными нефропатиями.

ЛЕЧЕНИЕ больных тубулоинтерстициальным нефритом представляет весьма трудную в клиническом плане задачу. Терапевтическая тактика определяется с учетом этиологии и патогенетических механизмов.

Таблица 103

Дифференциальная диагностика тубулоинтерстициального нефрита и хронического гломерулонефрита

(Г.А. Маковецкая, 1987; с изменениями)

Признаки	Гломерулонефрит, гематурическая форма	Интерстициальный нефрит
Возможные причины развития болезни	Острая и хроническая стрептококковая инфекция, вирусные инфекции	Метаболические нарушения, применение лекарственных препаратов, острая и хроническая вирусная инфекция, дисплазия почек (нарушение дифференцировки почечных структур), васкулярные, физические, аллергические факторы
Отеки	Имеются	Отсутствуют
Гипертензия	Присоединяется на поздних этапах	Присоединяется рано (при дисплазии почек)
Боли в пояснице	Отсутствуют	Имеются
Лихорадка	Отсутствует	Имеется
Анорексия, рвота	Отсутствуют	Имеются
Макрогематурия	При обострении про- цесса	Возможна
Протеинурия	Имеется	Имеется невысокая
Глюкозурия	Отсутствует	Возможна

Дифференциальная диагностика интерстициального и наследственного нефрита

Признаки	Наследственный нефрит	Интерстициальный нефрит
Заболевания почек у членов семьи	Как правило, несколько больных в семье с однотипными заболеваниями почек	Редко
Снижение слуха у пробанда в семье	Часто имеется	Нет
Аномалии зрения	Имеется у 20%	Нет
Наиболее частые клинические признаки	Внешние и соматические стигмы дизэмбриогенеза	Боли в животе, дизурические симптомы, признаки интоксикации, гипотония
Наличие пиелозктазии, пороков развития	Часто	При ряде вариантов (дизэмбриогенез)
Относительная плотность мочи	Длительно не снижается	Снижена
Гематурия	Чаще — микрогематурия	До макрогематурии
Лейкоцитурия	Редко	Часто, абактериальная
Увеличение площади почек, по данным УЗИ	Нет	Имеется
Морфобиоптические данные	Фокально-сегментарный гломерулит	Инфильтрация, интерстиция лимфоцитами и плазматическими клетками, тубулярная атрофия, фиброз, рубцы в интерстиции

С учетом этиологии и патогенетических механизмов лечение должно основываться на следующих принципах:

- а) устранение или прекращение действия этиологического фактора;
- б) воздействие на уменьшение активности воспалительного процесса в интерстициальной ткани;
- в) предотвращение снижения тубулярных функций в связи со склерозированием почечной паренхимы.

Исходя из этих принципов, при тубулоинтерстициальном нефрите токсикоаллергического характера следует отменить лекарственные препараты или прекратить действие других веществ, которые могут вызывать заболевание.

При поствирусном тубулоинтерстициальном нефрите рекомендуется использовать интерферон и другие препараты, обладающие антивирусным действием.

Больным с тубулоинтерстициальным нефритом, возникшим на фоне гипероксалурии и уратурии, необходимо соблюдать соответствующую диету с использованием картофеля, кабачков, капусты, тыквы. Исключаются мясные бульоны, зеленые листовые овощи, какао, крепкий чай. Вводится большое количество свежих соков (груши, абрикосы). Целесообразно обогащение суточного рациона пищевыми волокнами.

С учетом выявленных морфофункциональных нарушений целесообразно использование антиоксидантов (токоферола ацетат 0,5—1 мг на 1 кг массы тела в течение 6—8 недель, 3,44%-й раствор ретинола по капле на год жизни (или по 1—1,5 мг на 1 кг в сутки). С этой же целью можно использовать унитиол (5 мг на 1 кг массы тела) и димефосфон (50—75 мг на 1 кг в сутки). Курсы антиоксидантов чередуют с назначением пшеничных отрубей. Включение в терапию больных тубулоинтерстициальным нефритом антиоксидантов наряду со снижением активности ПОЛ способствует восстановлению стабильности клеточных мембран.

При тубулоинтерстициальном нефрите метаболического генеза, сопровождающемся гипероксалурией, необходимо назначение 20—60 мг/сут пиридоксина до нормализации экскреции оксалатов с мочой, 2%-го раствора ксидифона из расчета 1,5—3 мг на 1 кг в сутки в течение 1—2—3 месяцев в комбинации с токоферолом ацетатом. Более подробно об этом речь пойдет ниже.

Наряду с этим рекомендуется применять лармидин (продектин, ангинин, пирикарбат), являющийся ангиопротектором, противовоспалительным, мембраностабилизирующим препаратом, в дозе 20—25 мг на 1 кг массы тела в сутки на 2—3 приема в течение 3—6 месяцев. При сохраняющихся гематурии, протеинурии курс может быть продолжен до 9 месяцев либо проведен повторно после 3-месячного перерыва (Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, 1998). Контроль за функциональным состоянием почек на фоне терапии пармидином показал не только снижение активности воспалительного процесса, но и улучшение почечной гемодинамики, по данным доплерографии, непрямой ангиографии и динамической нефросцинтиграфии с ^{99m}Tc-пентатех.

В остром периоде заболевания оправдано назначение глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 1—2 мг на 1 кг в сутки в течение 2—3 недель), а в некоторых случаях — циклофосфамида (по 2 мг на 1 кг в сутки) в течение 1 месяца.

Больным тубулоинтерстициальным нефритом с нарушениями клеточно-гуморальных звеньев иммунной системы рекомендуется назначать лизоцим (по 2—10 мг на 1 кг массы тела внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10 дней), левамизол (по 1—1,5 мг на 1 кг массы тела 3-дневными курсами с 4-дневным перерывом, 2—3 курса).

Необходима фитотерапия, обеспечивающая улучшение уро- и лимфодинамики, активацию регенераторных процессов в канальцах.

Некоторые авторы рекомендуют применять больным с рецидивирующим прогрессирующим течением заболевания длительные курсы лечения препаратами 4-аминохиаинового ряда (делагил и др.). Однако эффективность такой терапии весьма сомнительна, а побочные эффекты могут быть достаточно выраженными.

В связи с длительным, нередко прогрессирующим течением тубулоинтерстициального нефрита больные нуждаются в постоянном наблюдении для своевременной коррекции терапии и оценки функционального состояния почек. Дети, страдающие тубулоинтерстициальным нефритом, подлежат диспансерному наблюдению и оздоровлению в местных санаториях. Диспансерное наблюдение направлено на предупреждение рецидивов очагов инфекции, своевременное выявление и целенаправленное лечение дизметаболических нефропатий, инфекции и обструкции мочевой системы.

ДИЗМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИЙ

Дизметаболические нефропатий — это группа заболеваний детского организма, которая характеризуется интерстициальным процессом с поражением канальцев почек в результате нарушения обмена веществ.

Эта группа заболеваний встречается очень часто в детском возрасте. По имеющимся данным, у 31,4% детей дошкольного возраста наблюдается оксалатно-фосфатно-кальцевая кристаллурия.

К дизметаболическим нефропатиям относят заболевания, связанные с нарушениями метаболизма щавелевой кислоты и кальция, пуринового обмена, метаболизма аминокислот и др.

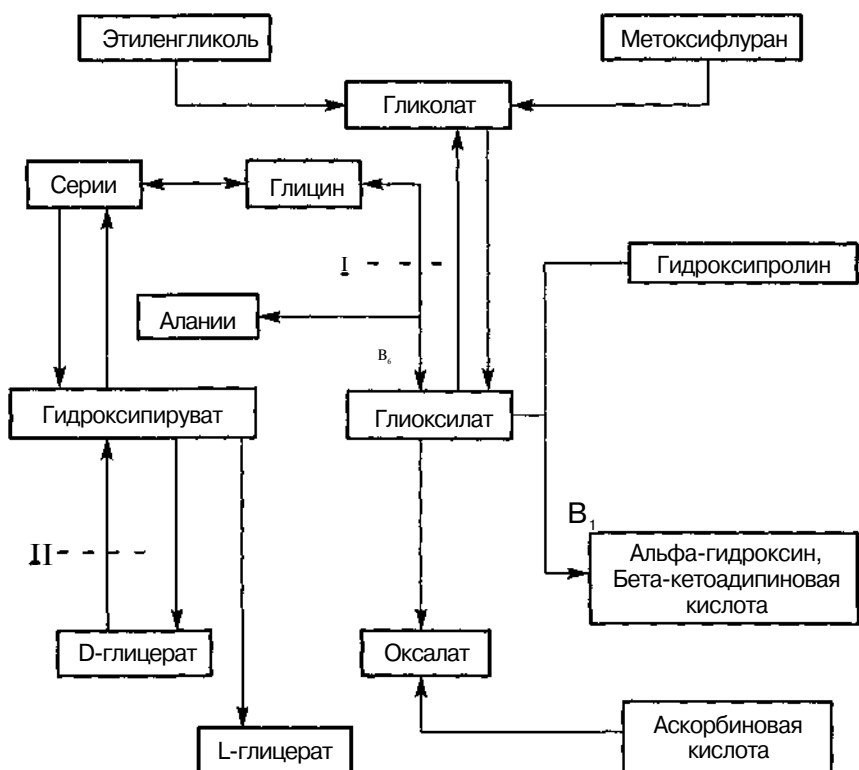
ОКСАЛАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ — патологическое состояние организма, возникающее при нарушении обмена щавелевой кислоты и характеризующееся поражением почек в результате отложения оксалата кальция в канальцах и интерстиции.

В зависимости от механизмов происхождения оксалатной нефропатий различают: первичные (наследственные) и вторичные гипероксалурии.

Первичная гипероксалурия является наследственно обусловленным заболеванием, связанным с отсутствием ферментов обмена глиоксиловой кислоты. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако описаны случаи доминантного типа наследования.

В зависимости от патогенеза первичной гипероксалурии различают два типа заболевания:

I тип — длительное время считалось, что этот тип первичной гипероксалурии обусловлен недостаточностью активности фермента альфа-кетоглутаратглиоксилаткарболигазы, кофактором которого является фосфорилированная форма витамина В₆. В связи с этим нарушается процесс метаболизации глиоксилата в кетоадипиновую кислоту. Однако проведенные в последние годы исследования убедительно показали, что I тип первичной гипероксалурии обусловлен низкой активностью фермента аламин-глиоксилатаминотрансферазы в клетках печени, который обеспечивает процессы трансаминирования глиоксилата. Указанный дефицит фермента ведет к накоплению и повышенному выделению с мочой гликолата, глиоксилата и солей щавелевой кислоты (оксалата кальция) (рис. 84).



II тип связан с отсутствием или недостаточностью фермента D-глицератдегидрогеназы, который обеспечивает превращение гидроксипирувата в D-глицерат (рис. 84). В результате наблюдается избыточное образование гидроксипирувата, глиоксилата, оксалата кальция и L-глицерата и повышенная экскреция указанных веществ с мочой. При этом типе первичной гипероксалурии резко снижается или полностью прекращается экскреция с мочой гликолата.

Вторичная гипероксалурия — патология обмена, обусловленная гастроинтестинальной гиперабсорбцией щавелевой кислоты из богатых ею пищевых продуктов, а также экзо- или эндогенным дефицитом витаминов В, или В₆, являющихся кофакторами ферментов, осуществляющих метаболизм глиоксилата. Локальное образование оксалатов в почках возможно в связи с разрушением мембранных фосфолипидов на фоне ишемии почек. Морфологически выявляют деструкцию щеточных каемок в канальцах нефрона, лимфогистиоцитарную инфильтрацию в интерстиции почек.

Основные клинические симптомы первичной гипероксалурии обнаруживаются в раннем возрасте. Заболевание обычно проявляется у двух третей детей в возрасте 3—5 лет. Первичная гипероксалурия составляет до 2% всех случаев уролитиаза у детей. Мальчики болеют несколько чаще девочек.

Выраженность клинических проявлений заболевания определяется активностью нарушенного метаболизма глиоксальной кислоты и процессов кальцификации, наличием оксалатно-кальциевого уролитиаза и препятствия оттоку мочи.

Больные жалуются на боли внизу живота или в области поясницы, особенно во время мочеиспускания. Болевой синдром обусловлен раздражением нервных окончаний слизистой оболочки лоханок, мочеточников или мочевого пузыря оксалатными кристаллами или камнями. Боль в виде почечной колики является следствием острой задержки мочи (механическая закупорка или спазм лоханки и мочеточника). Почечная колика у детей часто сопровождается рефлекторным парезом кишок — метеоризмом, тошнотой, рвотой, напряжением передней брюшной стенки. Длительность болевого приступа зависит от времени передвижения оксалатного песка или камня по суженным участкам мочевых путей — от нескольких часов до суток. Постоянным симптомом является эритроцитурия, или гематурия, которая отмечается во всех фазах заболевания, за исключением полной закупорки мочеточника, и обычно усиливается при движениях. При наложении мочевой инфекции, что часто бывает при этой патологии, отмечается лейкоцитурия, лихорадка, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ.

Диагноз заболевания подтверждается повышенной экскрецией с мочой оксалатов, которая превышает 40 мг/сут и достигает до 100—400 мг/сут (или 1110—4440 мкмоль/сут на стандартную поверхность тела). Кроме того, при I типе первичной гипероксалурии, наряду с повышенной экскрецией оксалатов, выявляется избыточное количество глиоксилата до 100 мг/сут и более (при норме до 5 мг/сут) и повышенная экскреция гликолата до 100 мг/сут (при норме до 15 мг/сут). При II типе первичной гипероксалурии в моче появляется в избыточном количестве L-глицерат (до 300—600 мг/сут), тогда как гликолат в моче практически отсутствует.

С помощью сонографии в чашечно-лоханочной системе почек выявляются скопления солей, а при сформированном камне обнаруживается локальное расширение лоханки или чашки с наличием эхопозитивного образования, что подтверждается рентгенологическим выявлением тени оксалата кальция в просвете лоханки почки или в почечной паренхиме.

Клинико-лабораторные критерии диагностики вторичной гипероксалурии те же, что и первичной гипероксалурии.

Лечить больных с оксалатной нефропатией довольно сложно. Прежде всего необходимо назначить картофельно-капустную диету. Ее использование уменьшает функциональную нагрузку на тубулярный аппарат. Предусматривается исключение из рациона питания продуктов, богатых оксалатами, — какао, шоколада, шавеля, шпината, петрушки, свеклы и др. Вместо них целесообразно употреблять капусту, горох, тыкву, грибы, огурцы, в которых содержится мало оксалатов. Не показаны экстрактивные бульоны. Разрешается белый хлеб, свежее свиное сало, растительное и сливочное масло, сметана, мясо в отварном виде. Организм «подщелачивают» введением груш, чернослива и кураги. Соотношение белков, жиров, углеводов сохраняется в пределах возрастной нормы. Увеличивают жидкость до 2 л на стандартную поверхность тела. Важно обеспечить высокожидкостный режим в ночное время, когда моча более концентрирована и создаются благоприятные условия для кристаллизации солей. Две-три недели картофельно-капустная диета достоверно снижает экскрецию оксалатов.

Снижение синтеза и экскреции оксалатов достигается назначением небольших доз окиси магния (0,15—2 г/сут), витамина В₆ в больших дозах (до 400 мг/сут), а также применением ортофосфата и синтетических аналогов неорганических пирофосфатов (оксиэтилиден-дифосфоновая кислота). Продолжительность курсов лечения определяется индивидуально с учетом динамики заболевания и достижения нормализации метаболизма шавелевой кислоты. В среднем она составляет 4—6 недель.

Показано применение мембраностабилизаторов и антиоксидантов, таких как димефосфон (30—50 мг на 1 кг в сутки 2—3 недели), эссенциале, унитиол, липоевая кислота, витамин А и Е и др. Широко используется фитотерапия.

Нередко у детей встречается **УРАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ**, которая характеризуется интерстициальным нефритом и развитием нефролиза, возникающим при нарушении пуринового обмена с накоплением и избыточным выведением через почки мочевой кислоты и ее солей (уратов). По сводным данным, уратные нефропатии являются причиной формирования нефро- и уролитиаза у 1,3—7,6% детей с мочекаменной болезнью.

В зависимости от механизмов происхождения различают первичные и вторичные уратные нефропатии. Первичные нефропатии возникают вследствие наследственно обусловленного дефекта метаболизма мочевой кислоты, а вторичные являются осложнением эритремии, миеломной болезни, хронической гемолитической анемии, лекарственной терапии тиазидовыми диуретиками, цитостатиками, салицилатами и др.

Нарушения пуринового обмена, приводящие к уратным нефропатиям, довольно сложны, и выявляется несколько механизмов, которые лежат в их основе. В частности, уратные нефропатии возникают в результате (рис. 85):

а) высокой активности пурин-фосфорибозил-пирофосфат синтетазы (ПФПС), обеспечивающей перенос пирофосфатной группы с АТФ на ри-

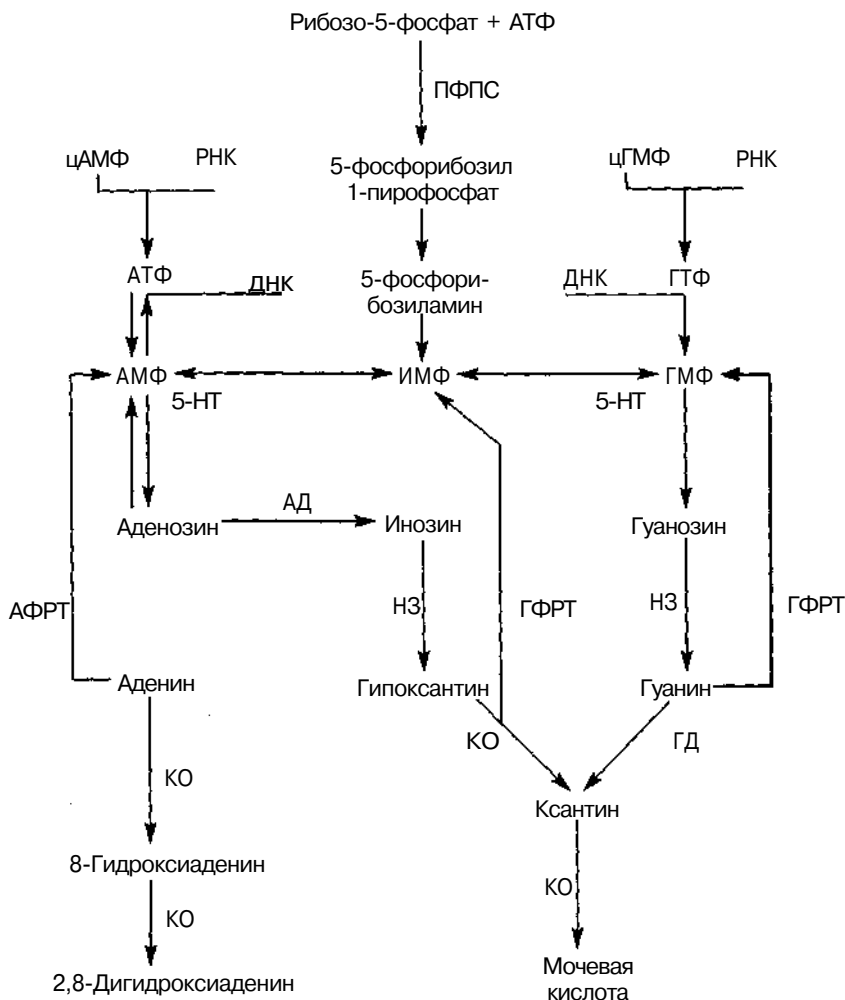


Рис. 85. Схема метаболизма пуринов в норме и патологии:
 КО — ксантиноксидаза, ГФРТ — гипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансфераза, АФРТ — аденин-фосфорибозил трансфераза,
 ПФПС — пурин-фосфорибозил-пирофосфат синтетаза,
 ГД — гуанин-дезаминаза, НЗ — нуклеозидаза,
 5-НТ — 5-нуклеотидаза, АД — аденозин-дезаминаза

бозо-5-фосфат с образованием 5-фосфорибозил-1-пирофосфата, который служит основой образования инозинмонофосфата и в последующем — мочевой кислоты. Этот механизм является наследственно обусловленным (описано более 20 семей) и связан с дефектом генов, локализованных в X-хромосоме;

б) низкой активности фермента аденин-фосфорибозил трансферазы (АФРТ), который обеспечивает превращение аденина в аденозинмонофосфат, что способствует накоплению 2,8-дигидроксиаденина, обладающего нефротоксичностью и формирующего мочевые камни. Указанный дефект наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлен дефектными генами, которые находятся в 16-й хромосоме;

в) отсутствия фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансферазы (ГФРТ), который катализирует превращение гипоксантина в инозинмонофосфат и гуанина — в гуанозинмонофосфат. Это ведет к гиперпродукции ксантина (из гипоксантина и гуанина) и мочевой кислоты (синдром Леша—Нихана, по имени авторов, описавших его в 1964 году). Указанный генетический дефект сцеплен с полом (болеют только мальчики), поскольку дефектные гены локализуются в X-хромосоме.

Одним из проявлений нарушения пуринового обмена является ксантинурия, которая также часто ведет к нефро- и уролитиазу. Это патологическое состояние является одним из патогенетических вариантов уратных нефропатий. Ксантинурия может иметь наследственное и приобретенное происхождение. Наследственная ксантинурия обусловлена врожденным дефектом активности фермента ксантиноксидазы, который катализирует превращение гипоксантина в ксантин и далее — в мочевую кислоту, а также аденина — в 8-гидроксиаденин и 2,8-дигидроксиаденин. Дефектные гены, контролирующие активность ксантиноксидазы, локализуются во 2-й хромосоме. Приобретенная низкая активность ксантиноксидазы может быть обусловлена длительным приемом аллопуринола, например у больным синдромом Леша—Нихана.

Выраженный и стойкий дефицит указанных выше энзимов приводит к повышенной продукции пуриновых оснований и гиперурикемии. Повышению биосинтеза пуриновых оснований способствует также избыточное питание. Накопление кристаллов мочевой кислоты в организме ведет к их отложению в интерстициальной ткани мозгового слоя, канальцевой системе, особенно в области петель нефрона, чашечно-лоханочном аппарате. При этом стенка канальцев повреждается, и выпавшие кристаллы проникают в интерстициальную ткань, накапливаются в ней и вызывают развитие интерстициального нефрита. При кислой реакции мочи могут формироваться уратные камни. Следствием высокой степени насыщения пуринами является уменьшение почек в размерах.

Макроскопически субкапсулярная поверхность почек бугристая и покрыта мелкими рубцами. Световая микроскопия выявляет гиалиноз клубочков, явления атрофии, дилатации или регенерации в канальцах, фиброз и лимфогистиоцитарную инфильтрацию в интерстициальной ткани.

Энзиматические дефекты пуринового обмена выявляются в раннем возрасте, но нередко уратная нефропатия длительное время может протекать бессимптомно. Больные с уратной нефропатией предъявляют жалобы на дизурию, боли в животе (по ходу мочеточников, над лобком), которые могут носить приступообразный характер. В моче выявляется кристаллурия, небольшая протеинурия с цилиндрурией, эритроцитурия, иногда — до степени гематурии и лейкоцитурия.

та Синдром Леша—Нихана выявляется исключительно у мальчиков с первых недель жизни. Заболевание проявляется значительной кристаллурией (ураты), повышением уровня мочевой кислоты в крови и ее экскреции с мочой в 2—4 раза по сравнению с нормой. Дети с таким генетическим дефектом по мере их роста страдают умственной отсталостью и неврологической симптоматикой (агрессивность, атетоз, судороги и др.). Очень часто течение заболевания осложняется инфекцией верхних дыхательных и мочевых путей.

Ксантинурия у 40% детей клинически проявляется классическими симптомами — болезненностью, гематурией, кристаллурией (кристаллы ксантина в виде бесцветных ромбов), почечной коликой, инфекцией мочевых путей. У части больных наблюдается рвота, диарея или рецидивирующая инфекция.

Нередко течение уратной нефропатии осложняется возникновением инфекции мочевых путей, а также могут обнаруживаться мочевые камни, что приводит к постренальной обструкции, острой олигурической почечной недостаточности. По мере прогрессирования склеротических изменений в почках снижается их концентрационная способность, появляются признаки хронической почечной недостаточности.

Диагноз уратной нефропатии подтверждают исследованием содержания в крови и моче мочевой кислоты и других продуктов пуринового обмена. У детей на фоне выраженной уратной нефропатии всегда имеет место гиперурикемия (более 0,350 ммоль/л) и гиперурикозурия (более 4 ммоль/л). При ксантинурии у больных повышен уровень ксантина в плазме крови (более 1 мкмоль/л).

При лечении больным с уратными нефропатиями назначается молочно-растительная диета, исключающая продукты, богатые пуриновыми основаниями (печенка, почки, мозги, мясные бульоны, сельдь, паштет, шпроты, горох, бобы, фасоль, орехи, какао). Рекомендуются вводить в рацион питания фрукты, крупы, овощи (картофель), молоко, рис, яйца, в которых нет пуринов. Важно включать в диету лимоны, цитратные смеси, бикарбонат натрия. Такая диета способствует предупреждению образования солей уратов и уратных камней. При тяжелом мочекишечном кризе назначают разгрузочную диету — фруктовую, картофельно-овощную, молочнокислую.

Важно обеспечить достаточное употребление жидкости, ее объем должен составлять до 1—2 л/сут (в зависимости от возраста). Для поддержания pH мочи в пределах 6,2—6,6 следует использовать цитратные препараты (солимок, уралит, магурлит, блемарен и др.), которые обладают значительной буферной емкостью.

При гиперурикемии назначают аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы), который блокирует превращение пуринов в мочевую кислоту. При этом отмечается снижение уровня уратов в крови и моче уже через 24—48 ч после его приема и повышение уровня предшественников уратов (ксантина, гипоксантина). Суточная доза — 5 мг на 1 кг массы тела (но не более 200—300 мг) в 2—3 приема в течение 3—6 месяцев и более. Назначают также колхицин — по 0,5—2 мг в день непрерывными прие-

мами в течение многих месяцев (свыше 18 месяцев), который стимулирует продукцию коллагеназы в клетках, секрецию стероидных гормонов, подавляет транспорт пуриновых оснований, что приводит к снижению скорости обмена пуринов и содержания их в организме. Урикозурическим и урикостатическим действием обладает также бензобромарон, который назначают по 50—100 мг/сут на стандартную поверхность тела 2—3 раза в день в сочетании с салуретиками и цитратом натрия для поддержания рН мочи в пределах 6,2—6,6. В комплексном лечении используют оротовую кислоту в дозах 2—6 мг/сут, которая снижает уровень мочевой кислоты в крови за счет урикозурического эффекта.

В заключение следует подчеркнуть, что за детьми из семей, у которых имеется наследственная предрасположенность к мочекаменной болезни, в целях профилактики кальциевого и уратного нефролитиаза рекомендуется диспансерное наблюдение.

ТУБУЛОПАТИИ

Тубулопатии — это заболевания, которые обусловлены стойкими нарушениями мембранного транспорта различных веществ в почечных канальцах. В зависимости от причин, приводящих к развитию тубулопатии, последние делят на первичные (наследственные) и вторичные (табл. 105). Первичные тубулопатии могут быть вызваны: наследственно обусловленной недостаточностью ферментных систем, обеспечивающих активный мембранный транспорт; снижением чувствительности клеток эпителия канальцев к действию гормонов; изменением структуры мембранных белков-носителей; нарушением структуры цитомембран клеток. Вторичные тубулопатии развиваются при воспалительных заболеваниях почек, при наследственных и приобретенных болезнях обмена, медикаментозном повреждении.

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся тубулопатии в детском возрасте.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФОСФАТ-ДИАБЕТ (ВИТАМИН-О-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАХИТ). Это гетерогенная группа наследственно обусловленных заболеваний с нарушением метаболизма витамина D. В основе заболевания лежит врожденный дефект фосфатного гомеостаза, проявляющегося нарушением всасывания фосфатов в проксимальных канальцах почек. В патогенезе данной патологии придают значение нарушениям структуры белков, участвующих в активном транспорте фосфатов, повышенной чувствительности эпителия канальцев почек к действию паратгормона, первичному дефекту транспорта неорганических фосфатов в почках, а также синтезу в организме метаболитов витамина D.

ПАТОГЕНЕЗ. Обсуждается несколько механизмов развития: наследственное нарушение метаболизма витамина D в печени и почках; нару-

Классификация тубулопатий по локализации дефекта (Ю.Е. Вельтищев, 1982)

Локализация поражения	Тубулопатий	
	первичные	вторичные
Проксимальные каналы	Болезнь де Тони—Дебре—Фанкони, глюкозаминный диабет, глюкозурия, фосфат-диабет, аминокацидурия (цистинурия, аминоглицинурия, болезнь Гартнапа, глицинурия), почечный тубулярный ацидоз, тип II	Цистиноз, синдром Лоу, тирозинемия, галактоземия, гликогенозы, наследственная непереносимость фруктозы, при отравлениях солями тяжелых металлов, лизолом, крезолом, тетрациклином и др., болезнь Вильсона—Коновалова, первичный гиперпаратиреонизм, гипофосфатазия, целиакия, синдром Олпорта, первичная гипероксалурия, сахарный диабет, ксантинурия
Дистальные извитые каналы и собирательные протоки	Почечный несахарный диабет, почечный тубулярный ацидоз, тип 1, псевдогипоальдостеронизм	Пиелонефрит
Общее повреждение канальцевого аппарата	—	ХПН, нефронофтиз Фанкони

шение структуры белков, участвующих в транспорте фосфатов в каналах; первичный дефект транспорта фосфатов в кишечнике и проксимальных каналах почек. Предполагается, что при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите нарушается регуляция активности 1-альфа-гидроксилазы фосфатом, что свидетельствует о дефекте синтеза $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ в дополнение к уже известному дефекту в транспорте фосфата. Вследствие дефицита фосфора у ребенка с раннего возраста развиваются рахитоподобные изменения скелета.

При первых двух формах фосфат-диабета имеется изолированное нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальных каналах. При третьем типе — гипофосфатемия, гипокальциемия и дефицит фосфора и кальция в экстрацеллюлярной жидкости кости, по-видимому, обусловлены снижением абсорбции в кишечнике или дефектом механизма прямого влияния витамина D на специфические рецепторы кости вследствие нарушения метаболизма витамина D.

Фосфат-диабет (гипофосфатемическая тубулонатия, семейная гипофосфатемия, наследственный фосфатный почечный диабет, почечный фосфатный диабет, семейный персистирующий фосфатный диабет, ренальный тубулярный рахит, синдром Олбрайта—Батлера—Блумберга) — наследственное заболевание, обусловленное снижением реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе канальцев почки, проявляющееся гиперфосфатурией, гипофосфатемией и развитием рахитоподобных изменений, резистентных к обычным дозам витамина D.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Заболевание проявляется в возрасте первых двух лет. Наиболее характерными признаками являются: возбужденность, гипотония, искривление ног с началом ходьбы, задержка роста, грубые деформации костей, особенно нижних конечностей, алопеция, аномалия зубов, снижение неорганического фосфора в сыворотке крови до 0,64 ммоль/л и ниже (при норме у детей 1-го года жизни 1,29—2,26 ммоль/л), повышенное выделение фосфора с мочой до 5 г/сут и активности щелочной фосфатазы в 2—4 раза по сравнению с нормой. Содержание кальция в сыворотке крови нормальное. Гипераминоацидурия и глюкозурия не характерны. При рентгенографии костей обнаруживаются широкие диафизы с утолщением кортикального слоя, грубый рисунок трабекул, остеопороз, вагусная деформация нижних конечностей, запаздывание скелетного возраста и другие признаки рахита.

Лабораторные данные указывают на выраженную гипофосфатемию, достигающую 0,6—0,9 ммоль/л, повышение щелочной фосфатазы при обычно нормальном уровне кальция сыворотки крови. Экскреция фосфора с мочой значительно повышена, кальция — не изменена. При I—II типах фосфат-диабета снижается реабсорбция фосфатов в проксимальных канальцах, что обуславливает значительную фосфатурию (более 20—30 ммоль/л). При III типе отсутствует фосфатурия, экскреция фосфора в пределах нормы, но выражена гипераминоацидурия. При рентгенологическом исследовании выявляются рахитоподобные изменения в метафизарной зоне трубчатых костей с блюдцеобразным ее расширением. Бокаловидное изменение метафизов происходит в проксимальной и дистальной частях большой берцовой кости, в дистальной частях малой берцовой, лучевой и локтевой костях. При первой форме отмечается утолщение кортикального слоя и отсутствие признаков остеопороза. При второй форме отсутствуют признаки остеомалиции. При третьей форме — тяжелые рахитические изменения с истончением кортикального слоя, остеопороз.

Диагноз ставится на основании характерных клинических симптомов, наличия подобных заболеваний у других членов семьи, гиперфосфатурии, гипофосфатемии, повышенной активности щелочной фосфатазы и отсутствии лечебного эффекта от умеренных доз витамина D. Дифференцировать необходимо с витамин-О-дефицитным рахитом, который хорошо поддается комплексному лечению, синдромом де Тони—Дебре—Фанкони, остеопатией при хронической почечной недостаточности.

ЛЕЧЕНИЕ. Рекомендуются начинать с препаратов фосфора (1—2 г в сутки), а затем приступить к использованию витамина D. Такая методика позволяет добиться лечебного эффекта при введении витамина D в умеренных дозах. Начальные дозы витамина D должны составлять 20 000—30 000 МЕ в день, через 4—6 недель ее увеличивают на 10 000—15 000 МЕ ежедневно, пока не будут достигнуты нормализация уровня фосфора в крови, снижение активности щелочной фосфатазы, исчезновение болей в костях нижних конечностей, восстановление структуры костной ткани. Обязательным является контроль за выделением кальция с мочой по пробе Сулковича. Отсутствие симптомов интоксикации, небольшое выделение кальция с мочой являются показаниями к увеличению дозы витамина D. В большинстве случаев эффективной дозой витамина D является 100 000—150 000 МЕ в сутки. Показаны сочетания витамина D с дифосфонатом (ксидифон) или со смесью Олбрайта (80 мл смеси-раствора в сутки в 5—6 приемов внутрь). Наличие грубых деформаций костной системы служит показанием к ортопедическому лечению (используется иммобилизация конечностей).

БОЛЕЗНЬ ДЕ ТОНИ-ДЕБРЕ-ФАНКОНИ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется преимущественным поражением проксимальных канальцев нефронов (истончение, дегенеративные изменения). В процесс вовлекаются клубочки и интерстиций паренхимы почек с постепенным развитием фиброза и склероза. Возникают тубулярные дисфункции, проявляющиеся снижением реабсорбции воды, фосфатов, натрия, калия, глюкозы, аминокислот, гидрокарбонатов. Впервые описано де Тони (1933), Дебре (1934), Фанкони (1936).

ПАТОГЕНЕЗ. Различают два варианта этого заболевания: первичный и вторичный. Первый возникает как самостоятельное заболевание, второй — при метаболических нарушениях (цистинозе, гликогенозе, галактоземии, фруктоземии, окулоцеребраренальном синдроме), при приобретенных заболеваниях (множественной миеломе), при отравлении солями тяжелых металлов, лизолом и др.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Однако указывают и на возможность аутосомно-доминантного пути передачи. Описаны и спорадические случаи. В основе данной патологии лежит снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов в проксимальном отделе канальцев.

Вместе с тем страдает реабсорбция бикарбонатов натрия и калия. Потеря бикарбонатов с мочой ведет к почечному канальцевому ацидозу. В результате чрезмерного выделения с мочой бикарбонатов и глюкозы теряется большое количество калия. Потеря натрия объясняется следствием выделения значительного количества анионов. Кальциурия и нарушение всасывания в кишечнике обуславливают значительные вариации уровня его в сыворотке крови. Нарушается реабсорбция воды.

Рахитоподобная остеопатия развивается в результате сочетанного действия метаболического ацидоза и гипофосфатемии, дефицита кальция. Понижение чувствительности к витамину D, по-видимому, обу-

словлено нарушением превращения его в активные формы в условиях метаболического ацидоза.

Первичная форма заболевания — генерализованная проксимальная тубулопатия. Первичная форма заболевания рассматривается как канальцевая полиэнзимопатия, характеризующаяся нарушением синтеза ферментов, ответственных за транспорт аминокислот, фосфатов, глюкозы, реабсорбцию бикарбонатов.

При морфологическом исследовании на ранних этапах заболевания паренхима почек производит впечатление неизменной. В дальнейшем выявляются изменения в канальцах, особенно в проксимальном отделе, расширение их в области петли Генле и собирательных трубок. В интерстиции обнаруживают лимфогистиоцитарную инфильтрацию и нередко — фиброз. Клубочки интактны до развития ХПН.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Заболевание проявляется в первые два года жизни. Обращает на себя внимание отставание в физическом и умственном развитии — задержка в росте, гипотрофия, рахитоподобные изменения скелета, обусловленные потерей фосфатов с мочой и др. Дети часто болеют в связи со сниженными защитными свойствами организма. Отмечается полиурия и чувство жажды, возникают признаки обезвоживания — результат нарушения реабсорбции воды. Большие потери калия с мочой ведут к гипокалиемии, клинически проявляющейся слабостью, тошнотой, мышечной гипотонией, гипорефлексией, гипотонзией, расширением границ сердца, тахикардией, изменениями на ЭКГ. У всех больных возникает метаболический ацидоз в связи со сниженной реабсорбцией гидрокарбонатов, признаками которого являются вялость, раздражительность, бледность и др.

При лабораторном исследовании для полного синдрома де Тони—Дебре—Фанкони характерны: глюкозурия, фосфатурия, гипофосфатемия, ацидоз и аминоацидурия; для неполного — отсутствие одного из них. Гипераминоацидурия генерализованная (аланин, глицин, аргинин, пролил, глутаминовая кислота и др.). Характерным признаком является выраженная фосфатурия, приводящая к значительной гипофосфатемии. Уровень кальция в плазме крови, как правило, снижен. Экскреция его с мочой нормальная или увеличена. В плазме повышена активность щелочной-фосфатазы. В большинстве случаев выявляется гипокалиемия. Метаболический ацидоз на ранних этапах заболевания обусловлен снижением реабсорбции бикарбонатов. Постепенно развивается гипоиозостенурия, протеинурия. Клубочковая фильтрация снижается лишь при хронической почечной недостаточности.

Рентгенологическая картина характеризуется общим остеопорозом, истончением и разрыхленностью кортикального слоя, бокаловидным расширением дистальных и проксимальных отделов трубчатых костей, искривлением конечностей, возможны переломы.

Выделяют наследственный синдром де Тони—Дебре—Фанкони. Он обусловлен накоплением кристаллов цистина в клетках различных органов, в том числе в почках. Проявляется задержкой физического разви-

тия, рахитоподобными изменениями скелета и стойкими нарушениями функций почек.

Дифференциальный диагноз проводится с обычным витамин-О-дефицитным рахитом, остеопатиями на почве хронической почечной недостаточности.

ЛЕЧЕНИЕ. Основным является соблюдение диетического режима. Назначается диета, обеспечивающая нормализацию в сыворотке крови калия, фосфора, ликвидацию ацидоза, улучшение процессов окостенения. Этим требованиям отвечает картофельно-капустная диета, морковный суп Моро, сухофрукты. Белок и жидкость ограничивать не рекомендуются. Продукты, богатые кислыми радикалами, исключаются из диеты. При выраженном ацидозе (снижение уровня рН плазмы, сывороточных бикарбонатов) показаны 4%-й раствор натрия гидрокарбоната внутривенно, цитратная смесь для питья (содержит 2 г лимонной кислоты, 3 г натрия цитрата, 3,3 г калия цитрата на 100 мл воды) в количестве 45—60 мл в день. Ежедневно назначаются препараты калия и витамина D₂ до 10 000—15 000 МЕ. Рекомендуются унитиол как препарат, повышающий активность тиолзависимых энзимов. При цистинозе показаны: диэтиотректал по 25 мг на 1 кг массы каждые 3 ч (снижает уровень цистина в крови, способствует улучшению почечных функций); цистеамин внутрь в дозе 90 мг на 1 кг в сутки; аскорбиновая кислота в дозе 200 мг на 1 кг массы тела в сутки, а также витамин D — 10 000—15 000 МЕ/сут.

ПОЧЕЧНЫЙ КАНАЛЬЦЕВЫЙ АЦИДОЗ (ПКА) - неспособность почек обеспечить регуляцию кислотно-щелочного состояния. Это наследственная самостоятельная патология, получившая название болезни Лайтвуда—Баттлера—Олбрайта. Как синдром почечный канальцевый ацидоз отмечается при пиелонефрите, интерстициальном нефрите, хронической почечной недостаточности, нефрокальцинозе, гипervитаминозе D и др.

ПКА — клинико-лабораторный симптомокомплекс, возникающий в результате дефекта реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах или нарушения ацидогенеза в дистальных канальцах, характеризующийся метаболическим ацидозом и утратой или снижением способности почек подкислять мочу.

Различают два типа наследственного почечного канальцевого ацидоза: I тип обусловлен дефектом ацидогенетической функции дистальных канальцев, II тип — дефектом проксимальных канальцев, выражающимся в неспособности реабсорбировать бикарбонаты при сохранении функции ацидогенеза дистальных канальцев.

ПКА впервые описан R. Lightwood в 1936 году, затем в 1940 году — A. Batter, в 1946 году F. Albright указал на тубулярный дефект.

ПАТОГЕНЕЗ. Дистальный канальцевый ацидоз возникает в результате нарушения продукции или транспорта водородных ионов. Основным патогенетическим звеном является нарушение способности почек

устанавливать градиент концентрации водородных ионов (H^+) между кровью и тубулярной жидкостью, что приводит к метаболическому гиперхлоремическому ацидозу.

Причины нарушения ацидогенеза при I типе ПКА обсуждаются в ряде гипотез, которые включают: уменьшение активности секреции H^+ клетками; дефект в энергетическом механизме (H^+ -АТФ-аз, H^+/K^+ -АТФ-аз), недостаток транспортных систем; дефект в А-клетках, расположенных в собирательных каналах кортикальной и модулярной части нефрона, а также в Р-клетках, присутствующих только в кортикальной части, секретирующих H^+ .

В связи с этим дистальный каналец не способен создавать определенный градиент концентрации водородных ионов между кровью и канальцевой жидкостью. Снижается содержание H^+ в дистальных канальцах, NH_4 в моче, снижается титруемая кислотность. У таких больных рН мочи не снижается обычно ниже 6,0, независимо от тяжести ацидоза. Характерным для этой формы ацидоза является то, что в моче постоянно выделяются бикарбонаты, вместо которых для сохранения осмотического давления в кровь диффундируют ионы хлора. В моче выделяются бикарбонаты, снижается почечная экскреция кислот и аммиака. При ПКА I типа рН мочи щелочная. При ацидозе повышенная экскреция натрия обуславливает полиурию. Потеря большого количества кальция с щелочной мочой служит причиной отложения оксалатно- и фосфатнокальциевых камней в почках. Дефицит кальция, в свою очередь, приводит к остеопорозу и остеомалации, так как гипокальциемия стимулирует выработку паратгормона. Вторичный гиперпаратиреоз приводит к резорбции костной ткани, и в кровь поступает кальция, чем объясняется нормокальциемия.

Наклонность к нефрокальцинозу, нефролитиазу объясняется уменьшением выделения хорошо растворимого цитрата кальция (гипоцитратурия вследствие ацидоза) и увеличением экскреции плохо растворимых сульфатов, фосфатов, глюконатов, выпадающих в осадок в щелочной среде (рН мочи щелочная). Таким образом, щелочная реакция мочи, гипоцитратурия, гиперкальциурия создают условия для выпадения кальция в осадок в виде солей. Образующиеся камни откладываются в интерстициальной ткани, в клетках почечного эпителия, в просвете канальцев. К 3—5 годам возникает двусторонний нефрокальциноз — отложение нерастворимых солей кальция в мозговом веществе и сосочках почек. Это, в свою очередь, создает хорошие условия для возникновения вторичной инфекции мочевых путей или абактериального воспалительного процесса.

При биопсии находят включения кальция в базальной мембране собирательных канальцев и интерстициальной ткани. В крови кроме признаков ацидоза, гипокальциемии диагностируется гипокалиемия с характерными клиническими проявлениями (мышечная гипотония, гипорефлексия, сердечная аритмия, слабость, депрессия, угнетение ЦНС, развитие парезов, параличей). Гипокалиемия является следствием потери калия — калиурии. Гипонатриемия вызывает вторичный альдостеронизм. Альдостерон усиливает секрецию K . Альдостерон повышает проницаемость для K -клеточной мембраны, обращенной в просвет

канальца, увеличивается экскреция K . Предполагается возможный дефект главных R -клеток, обеспечивающих секрецию K^+ . Аномалия, возможно, связана со снижением H^+/K^+-ATP -аз, объясняющем одновременно ацидоз и гипокалиемию.

Патогенез ПКА II типа объясняют недостаточной продукцией или отсутствием карбоангидразы $II-(C)$; снижением активности в крови карбоангидразы $I-(B)$; снижением активности митохондриальной HCO_3^- - ATP -азы в мембранах щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев. В здоровой почке фильтруемые бикарбонаты реабсорбируются в проксимальном канальце в 85% случаев. Если уровень бикарбонатов в плазме превышает почечную пороговую концентрацию, то реабсорбция бикарбонатов происходит не полностью. Почечная пороговая концентрация бикарбонатов меняется с возрастом: у взрослых она составляет 25—26 ммоль/л, а у детей — 22—24 ммоль/л. У больных с проксимальным типом ПКА имеется снижение почечной пороговой концентрации бикарбонатов, поэтому экскреция бикарбонатов в моче резко повышена — более 15% профильтровавшегося количества. Почечный порог реабсорбции бикарбонатов падает ниже 22—20 ммоль/л. Для этой формы канальцевого ацидоза характерно сохранение способности снижать pH мочи и экскретировать H^+ . Механизм ацидификации мочи в дистальных канальцах не нарушен, моча может иметь кислую реакцию (pH менее 5,5). Наличие нереабсорбированных в проксимальных канальцах бикарбонатов при потоке через дистальные канальцы приводит к стимуляции секреции альдостерона, который повышает реабсорбцию натрия и экскрецию калия. Возникают калиурия, гипокалиемия.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Первичный, генетически обусловленный дистальный ПКА встречается **одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек. Первые клинические проявления отмечают в раннем возрасте в виде бледности кожных покровов, мышечной гипотонии, периодической рвоты, анорексии, признаков обезвоживания на фоне полиурии и полидипсии, склонности к запорам и длительному, необъяснимому субфебрилитету.** Иногда единственным симптомом заболевания может быть задержка физического развития, а у детей 2—3 лет в условиях ацидоза и вторичного гиперпаратиреоидизма — рахитоподобные изменения костной системы. К 3—4 годам формируется полный клинико-лабораторный симптомокомплекс почечного дистального ацидоза. Для классического ПКА I типа наиболее характерны: метаболический гиперхлоремический ацидоз, щелочная реакция мочи, гипокалиемия, двусторонний нефрокальциноз. С годами задержка физического развития прогрессирует, увеличивается костная деформация (симметричный низм, относительно большая голова, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, X-образное искривление нижних конечностей). Остеопатия с болями в костях и патологическими переломами может диагностироваться позже. При отсутствии лечения в результате метаболического ацидоза снижается стимулированная секреция гормона роста и нарушается рост. У некоторых детей выявляются задержка умственного развития, агрессивность, раздражительность, раннее половое созревание. У детей с ПКА отмечаются жесткие волосы. Диагностируются проявления

интерстициального нефрита или пиелонефрита, уролитиаза с характерной почечной коликой.

При лабораторном исследовании на фоне резко выраженного метаболического ацидоза выявляют гиперхлоремию, гипокалиемию, гипонатриемию, нормо- или гипокальциемию, гипофосфатемию. Полиурия резистентная к адиурекрину, рН мочи колеблется между 6,5—7,5, гиперкальциурия — до 10—20 мг на 1 кг в сутки (при норме 1—5 мг). Одним из важных симптомов является гипоцитратурия, причем этот признак не меняется при коррекции ацидоза. При классическом ПКА отсутствует гипераминоацидурия. В анализах мочи обнаруживают белок и лейкоцитурию при развитии вторичного пиелонефрита или интерстициального нефрита.

Рентгенологически выявляют двусторонний нефрокальциноз, степень выраженности которого зависит от возраста больного и своевременно начатого лечения.

Диагностируется первичный дистальный ПКА в зависимости от тяжести клинических проявлений в различном возрасте. У некоторых больных выявляется случайно, когда единственным симптомом является задержка физического развития. При «неполных» формах дистального ПКА выявляют наличие нефрокальциноза и отсутствие системного ацидоза. Нарушена способность к подкислению мочи, но нет резкого снижения секреции аммония, что компенсирует ограниченную экскрецию титруемых кислот.

При II проксимальном типе канальцевого ацидоза заболевание чаще возникает у мальчиков. Первые проявления заболевания отмечаются в возрасте 3—18 месяцев в виде полидипсии, полиурии, снижения аппетита, рвоты, апатии, непостоянного, иногда значительного повышения температуры тела неясного генеза, которые часто сопровождаются эксикозом. Ребенок перестает расти и прибавлять в массе, возникают рахитоподобные изменения скелета. Особенно выражен рахит у детей раннего возраста. Нефрокальциноз не встречается. Проксимальный ПКА II типа протекает тяжелее, чем дистальный. При несвоевременной диагностике заболевания может развиваться ацидемическая кома. Обращают на себя внимание жесткие волосы при выраженном ацидозе и уменьшении их жесткости при коррекции. Возможно выздоровление к 3—10 годам.

При лабораторном исследовании в крови отмечаются выраженный метаболический ацидоз, снижение бикарбонатов и рН, повышение хлора, гипокалиемия, гипо- или нормокальциемия. Несмотря на ацидоз жидкостей организма, моча остается кислой, нейтральной или щелочной. Порог реабсорбции бикарбонатов резко снижен до 19—20 ммоль/л и ниже (при норме 22—24 ммоль/л). Экскреция бикарбонатов с мочой резко повышена — около 10% профильтровавшегося количества. При нагрузке хлоридом аммония рН мочи снижается до 5,0—4,5.

Наиболее значимыми признаками для постановки диагноза проксимального канальцевого ацидоза являются: ранний возраст больного ребенка, гипертермия неясного генеза, рвота, эксикоз, полидипсия, отставание в физическом развитии, рахитические изменения скелета, метаболический ацидоз, снижение почечного порога реабсорбции бикарбонатов до 19—20 ммоль/л и ниже, повышение экскреции бикарбо-

натов с мочой, гипсилинормокальциемия, гиперхлоремия, гипокалиемия. Способность снижать рН мочи и экскретировать H^+ сохранена.

ЛЕЧЕНИЕ. Диета растительная (картофельная), показано ограничение в пище белков животного происхождения. Жидкость не ограничивается, рекомендуются в больших количествах фруктовые соки.

Проводится коррекция метаболического ацидоза путем введения 1,4%-го раствора натрия бикарбоната. Ее проводят так: в первые 12 часов устраняют дефицит бикарбонатов примерно на $1/3$, затем в последующие 6 часов его ликвидируют полностью. Такая постепенная коррекция предупреждает возможность возникновения дыхательного алкалоза. В 100 мл указанного раствора содержится 16 ммоль, а в 100 мл 5%-го раствора — 60 ммоль HCO_3^- . Расчет суточной дозы бикарбонатов: HCO_3^- (ммоль) = ВЕ (дефицит гидрокарбонатов крови) $\cdot 1/3$ массы тела (кг).

Во время коррекции ацидоза калий должен быть в пределах 4,0—4,5 ммоль/л. Коррекцию гипокальциемии проводят 10%-м раствором кальция глюконата по 10 мл внутривенно. В лечении ацидоза с успехом используют цитратную смесь (140 г лимонной кислоты и 98 г кристаллического цитрата натрия на 1 л воды), 50—100 мл в день в три приема. При высокой экскреции кальция назначают гипотиазид в возрастных дозах в течение 3 лет и более. При этом усиливается экскреция магния и тормозится кальцификация мягких тканей. Процессы оссификации улучшают введением оснований, солей кальция и витамина D в дозе 50 000 МЕ в день.

ГЛЮКОЗУРИЯ ПОЧЕЧНАЯ (ПОЧЕЧНЫЙ ДИАБЕТ) - наследственное заболевание, обусловленное снижением реабсорбции глюкозы в проксимальном отделе канальцев почки, проявляющееся глюкозурией без гипергликемии. Частота его составляет 2—3:10 000.

ПАТОГЕНЕЗ. Выделяют две формы заболевания: семейную идиопатическую (первичную) и симптоматическую (вторичную).

Первичная ренальная глюкозурия наследуется по аутосомно-доминантному типу. Однако отмечен и аутосомно-рецессивный путь передачи мутантного гена. Заболевание можно рассматривать как канальцевую энзимопатию, причиной которой является генетически обусловленный дефект синтеза фермента или мембранного носителя, ответственных за транспорт глюкозы. Ген почечной глюкозурии картирован на коротком плече хромосомы 6 в районе 21.3 (бр 21.3). Симптоматическая (вторичная) глюкозурия может быть проявлением синдрома де Тони—Дебре—Фанкони, развивается в результате токсического повреждения почек солями тяжелых металлов и др.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. В легких случаях первичная ренальная глюкозурия протекает бессимптомно. Диагноз ставят лишь на основании лабораторных данных. При тяжелом течении заболевания, обусловленном значительными потерями глюкозы с мочой, могут наблюдаться полиурия, слабость, чувство голода. Отмечаются симптомы **гипо-**

калиемии: адинамия, мышечная слабость, гипорефлексия. В этих случаях развивается отставание в физическом развитии.

При лабораторном исследовании экскреция с мочой глюкозы повышена и колеблется от 2 до 30 г/сут. При легком течении заболевания в крови не меняется ее содержание, что свидетельствует о связи глюкозурии с нарушением транспорта глюкозы в канальцах. Обычно ее определяют во всех пробах мочи. Потеря глюкозы с мочой практически не влияет на уровень ее в крови. Тест на толерантность к глюкозе не изменен. При тяжелом течении заболевания отмечается гипокалиемия. Диагностическими критериями почечной глюкозурии являются: наличие глюкозурии, нормальное или несколько сниженное содержание глюкозы в крови, не меняющееся при проведении пробы на толерантность к глюкозе, сохраненная способность усваивать и депонировать нормальное количество углеводов, отсутствие нарушения почечных функций.

Дифференциальный диагноз проводят с другими меллитуриями, сахарным диабетом, а также с симптоматической глюкозурией как проявлением тубулопатий.

ЛЕЧЕНИЕ. Специального лечения первичная ренальная глюкозурия не требует. При развитии гипогликемии в случае тяжелого течения заболевания следует вводить дополнительное количество глюкозы, при наличии гипокалиемии — продукты, содержащие калий. Прогноз при почечной глюкозурии благоприятный.

ПСЕВДОГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ (почечный солевой диабет, рецепторный гипоальдостеронизм, врожденный ренальный сольтеряющий синдром, псевдогипоадренокортицизм) — наследственное заболевание, обусловленное недостаточной чувствительностью эпителия канальцев к альдостерону, что приводит к снижению реабсорбции натрия, развитию гипонатриемии, метаболического ацидоза IV типа с гиперкалиемией, полиурии, полидипсии и отставанию в физическом развитии. Встречается редко. Распространенность заболевания не изучена,

ПАТОГЕНЕЗ. Выделяют первичный и вторичный псевдогипоальдостеронизм. Первичный наследуется по аутосомно-рецессивному типу, вторичный развивается при ряде почечных заболеваний — пиелонефрите, поликистозе почек и др.

При первичном псевдогипоальдостеронизме морфологических изменений в почечной ткани, полученной с помощью пункционной биопсии, не выявляют. Клинические проявления первичного псевдогипоальдостеронизма обусловлены рефрактерностью дистальных канальцев к альдостерону. Высказано предположение о том, что реализация действия альдостерона осуществляется при участии Na^+ - K^+ -АТФ-азы. Активность ее при данной патологии минимальна в нисходящей части петли Генле, отсутствует в дистальной части канальца. Указанное обстоятельство может объяснить резистентность рецепторов канальцев к альдостерону. В результате возникают гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический гиперхлоремический ацидоз.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клинические проявления заболевания могут развиваться в периоде новорожденноеTM. К их числу относятся полиурия, полидипсия, артериальная гипотензия, адинамия. В тяжелых случаях у детей раннего возраста развивается соледефицитный тип дегидратации, в более старшем возрасте отмечается коллаптоидное состояние. Даже на фоне дегидратации диурез может оставаться достаточным. Заболевание приводит к развитию гипотрофии и отставанию в психомоторном развитии.

При лабораторном исследовании обнаруживают сниженное, менее 135 ммоль/л, содержание натрия в плазме и значительно повышенное его выделение с мочой. Выявляют гиперкалиемию, метаболический гиперхлоремический ацидоз. Концентрация альдостерона в плазме и экскреция его с мочой значительно повышена. Содержание 17-кетостероидов и 11-оксикетостероидов в плазме, суточная экскреция их с мочой соответствует возрасту.

Дифференциальный диагноз первичного псевдогипоальдостеронизма проводят с сольтеряющей формой адреногенитального синдрома, сахарным диабетом, ренальной глюкозурией, канальцевым ацидозом, синдромом де Тони—Дебре—Фанкони, вторичным псевдогипоальдостеронизмом.

ЛЕЧЕНИЕ заключается во введении хлористого натрия, количество которого определяется, исходя из суточной потери натрия с мочой. При расчете общего количества натрия используется следующая формула:

$$\text{количество Na (ммоль)} = 140 - \text{Na} \cdot 1/5 \text{ массы тела (кг)},$$

где Na — содержание натрия в сыворотке крови.

Некоторые авторы рекомендуют вводить хлористый натрий в количестве 3—6 г в сутки. Указанная доза является оптимальной. При ее приеме отмечается нормализация содержания натрия в плазме, снижение выработки альдостерона. Для устранения ацидоза назначают 4%-й раствор натрия бикарбоната из расчета 4—5 мл на 1 кг в сутки. При псевдогипоальдостеронизме минералокортикоиды неэффективны, что свидетельствует о резистентности эпителия почечных канальцев к альдостерону.

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая почечная недостаточность (ОПН) — неспецифический, полиэтиологичный синдром, который возникает вследствие острой транзиторной или необратимой утраты гомеостатических функций почек, обусловленной гипоксией почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и отеком интерстициальной ткани.

Синдром ОПН проявляется нарастающей азотемией, электролитным дисбалансом, декомпенсированным метаболическим ацидозом и нару-

шением способности к выделению воды. Тяжесть клинической картины **ОПН** определяется соотношением между степенями вовлечения в патологический процесс канальцев, интерстициальной ткани и клубочков.

Частота **ОПН** варьируется в широких пределах в зависимости от возраста и региона. В развивающихся странах **ОПН** у детей очень часто наблюдается в связи с инфекционной диареей и уменьшением объема жидкости в организме. В США и Западной Европе у 5% всех госпитализированных больных отмечается **ОПН**, но у детей ее частота ниже, за исключением периода новорожденности. У новорожденных детей, поступающих в отделения интенсивной терапии, ее частота достигает 6%.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ. ОПН является следствием различных заболеваний. Общепринято подразделение **ОПН** в зависимости от происхождения, анатомической локализации первичного повреждения и основных патогенетических механизмов на преренальные, ренальные и постренальные формы.

Некоторые исследователи преренальную форму **ОПН** называют еще функциональной, ренальную — органической (или структурной), а постренальную — обтурационной.

В течении **ОПН** традиционно выделяют 4 стадии: начальную (преданурическую), олигоанурическую, полиурическую и восстановительную. За исключением первой, для каждой из них характерна достаточно четкая клинико-лабораторная симптоматика.

Преренальная форма ОПН обусловлена причинами, которые вызывают дегидратацию, острую гиповолемию, артериальную гипотензию и гемодинамические расстройства, как правило, вследствие компенсаторной централизации кровообращения с резким нарушением почечного кровотока (*рис. 86*).

В частности, **ОПН** при гиповолемии может быть вследствие кровотечения, дегидратации и большой потери электролитов, при различных видах шока (травматического, инфекционного, постгеморрагического), острой дегидратации при ожогах, истощающих диареях, реже — при неконтролируемой рвоте и передозировке диуретиков, а также вследствие массивных отеков при нефротическом синдроме.

Преренальная **ОПН** возникает также в результате артериальной гипотензии вследствие уменьшения сердечного оттока при сердечной недостаточности и периферической вазодилатации.

В основе патогенеза преренальной **ОПН** лежит устойчивое и значительное снижение почечного кровотока и уменьшение гидростатического давления в капиллярах клубочков почек.

Основные причинные факторы преренальной **ОПН**, такие как гипотензия, уменьшение объема жидкости в организме, генерализованный отек, обуславливают абсолютное или относительное уменьшение эффективного объема артериальной крови, что приводит к уменьшению перфузии жизненно важных органов и падению среднего артериального давления. В результате этого активируются как центральные, так и периферические барорецепторы, запускающие компенсаторные механизмы: повышение

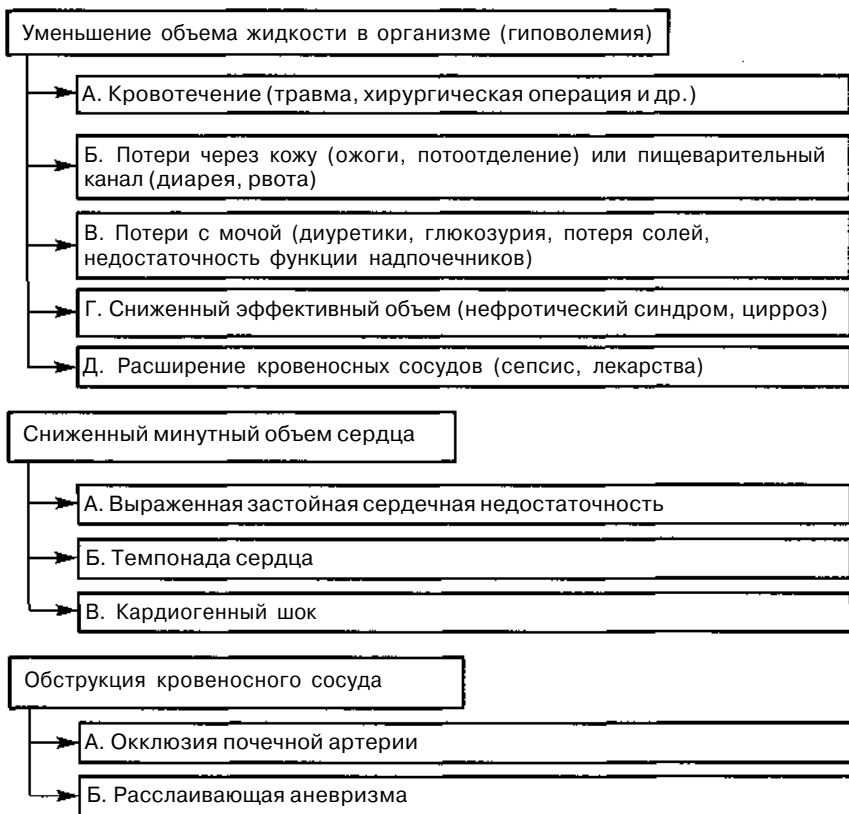


Рис. 86. Основные причинные факторы преренальной ОПН

сократимости сердечной мышцы и спазм венозных и артериальных сосудов. Это способствует кратковременному улучшению перфузии жизненно важных органов и поддержанию артериального давления.

Однако при этом выделяется большое количество вазоактивных веществ, таких как ренин, ангиотензин II, простагландин E_2 , которые способствуют спазму артериол, прежде всего — сосудистого русла почек. Это приводит к снижению почечного кровотока и уменьшению гидростатического давления в капиллярах клубочков почек. В результате наступает значительное уменьшение скорости клубочковой фильтрации и к повышению уровня азота мочевины и креатинина сыворотки крови.

Таким образом, в основе преренальной ОПН лежит уменьшение почечного кровотока вследствие внепочечных нарушений. Поэтому она характеризуется снижением клубочковой фильтрации без патоморфологических изменений самого клубочка. Функция канальцев сохранена. Поэтому, с одной стороны, наблюдается уменьшение диуреза, а с другой — продукция концентрированной, насыщенной мочевиной и креатинином мочи с низким содержанием натрия. Важно также то, что при

устранении причины заболевания преренальная О П Н претерпевает быстрое обратное развитие.

Постренальная форма О П Н. Может возникнуть при наличии причин, затрудняющих отток мочи: камни, закупорка кристаллами сульфаниламидов и мочевой кислоты, сгустками крови, опухолевой тканью, а также инфравезикальная обструкция при клапанах шейки мочевого пузыря.

Из постренальных причин следует также выделить острую уратную нефропатию на фоне применения интенсивной химиотерапии при диссеминированных злокачественных заболеваниях, острой лейкемии и лимфомах. Такое осложнение следует предвидеть и, по возможности, предотвращать с помощью аллопуринола и инфузионных программ терапии.

В генезе острой олигурии на фоне обструктивной уропатии важная роль принадлежит нарушению уродинамики, повышению внутрилоханочного и внутриканальцевого давления. Возрастающее внутриканальцевое давление передается на капилляры клубочка и приводит к уменьшению клубочковой фильтрации. Вторичный пиелонефрит усугубляет функциональные расстройства и может быть причиной декомпенсации.

После устранения препятствия на пути оттока мочи состояние быстро нормализуется.

Ренальная форма О П Н. Характеризуется повреждениями структуры почек различной этиологии, но при этом полного восстановления почечной паренхимы не происходит. Выделяют 3 группы причин ренальной О П Н, возникающей вследствие (рис. 87):

- поражения клубочков и паренхимы почек;
- повреждения почечных канальцев и интерстициальной ткани;
- поражения почечных сосудов.

В основе **патогенеза ренальной О П Н** лежит острый некроз канальцев почек, который является неспецифической реакцией на различные повреждающие факторы, включая ишемию, эндогенные и экзогенные токсины и другие нарушения.

Патогенез ренальной формы О П Н можно представить, хотя и довольно схематично, следующим образом (рис. 88).

Причины возникновения и прогрессирования ренальной О П Н патогенетически можно разделить на 3 группы: преимущественное нарушение почечной гемодинамики, внутрисосудистая блокада почечного кровотока, первичные тубулоинтерстициальные повреждения.

Кроме того, ишемия почек и токсины играют определенную роль как в нарушении внутрпочечной гемодинамики, так и в тубулоинтерстициальных изменениях в почках.

В результате воздействия указанных факторов снижается почечный кровоток с шунтированием крови на уровне кортикомедуллярной зоны сосудов, ишемизацией и гипоксией кортикального слоя почек. Чрезмерное поступление крови в мозговой слой сопровождается замедлением кровотока. Прямые сосуды переполняются не только вследствие шунтирования крови, но и из-за нарушения ее реологических свойств

I. Поражение клубочков и паренхимы почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит, постстрептококковый гломерулонефрит, острый интерстициальный нефрит, пиелонефрит и др.)

II. Поражение почечных канальцев и интерстициальной ткани

А. Ишемия (шоковая почка, гипотензия, васкулит)

Б. Токсины

1. Эндогенные (миоглобин, гемоглобин, мочевая кислота, гиперкальциемия)
2. Экзогенные
 - а. Антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины, сульфаниламиды, амфотерицин В, рифампицин, изониазид и др.)
 - б. Рентгеноконтрастные вещества
 - в. Тяжелые металлы (ртуть, свинец, висмут, золото, мышьяк и др.)
 - г. Анестетики (метоксифлуран, энфлуран)
 - д. Яды (грибы, окись углерода, инсектициды и др.)
 - е. Медикаменты (дифенин, диуретики, аллопуринол, фенобарбитал, циклоспорин, циметидин, фенацетин и др.)

В. Механические причинные факторы

1. Кровотечение
2. Злокачественная инвазия (лимфома)
3. Врожденная дисплазия

III. Поражение почечных сосудов

А. Медикаменты (ингибиторы простагландинсинтетазы)

Б. Васкулит (системная красная волчанка, узелковый периартериит, геморрагический васкулит и др.)

В. Состояние повышенного тромбообразования (гемолитико-уремический синдром, болезнь Мошковица, кортикальный некроз почек)

Рис. 87. Основные причинные факторы ренальной ОПН

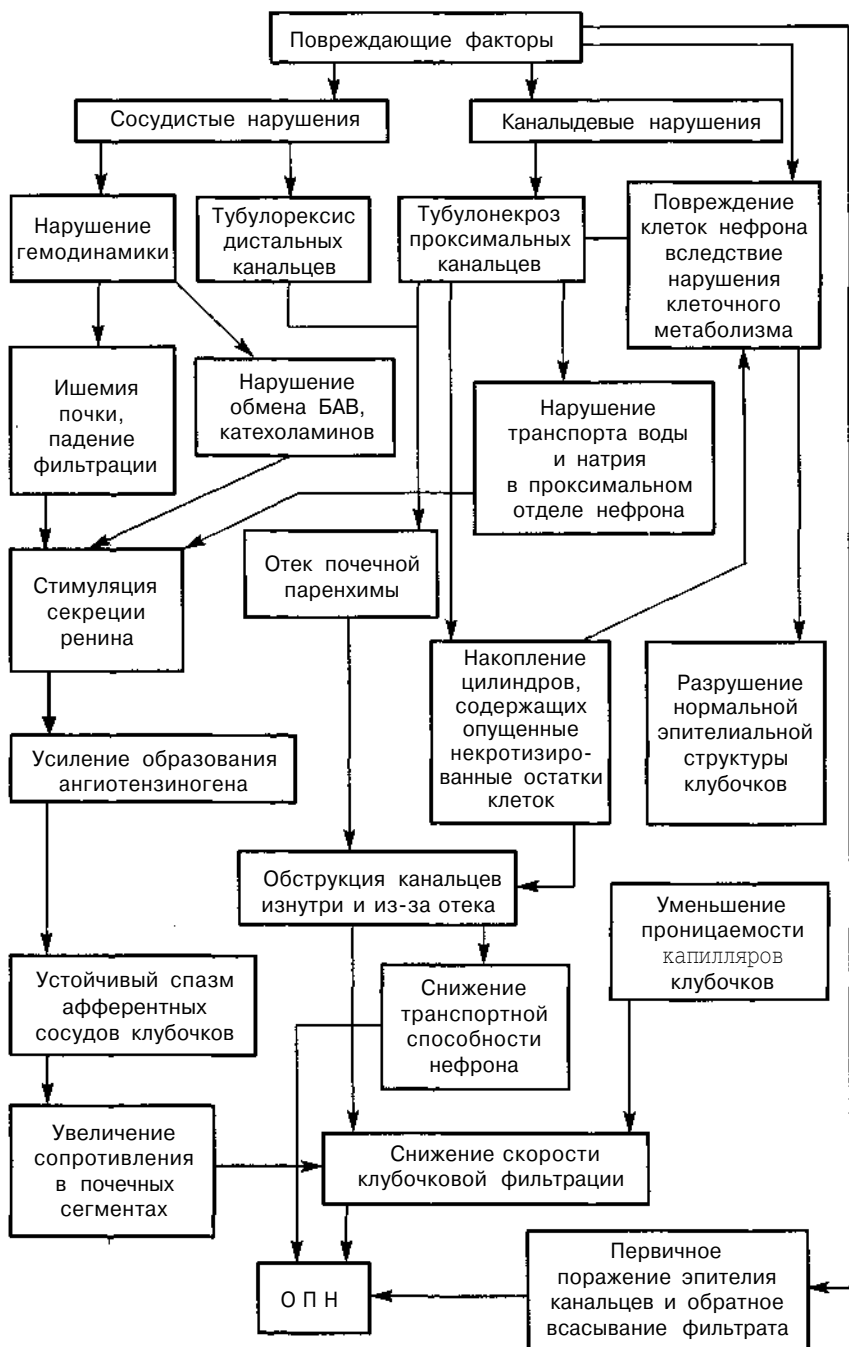


Рис. 88. Схема патогенеза острой почечной недостаточности

(сладж-синдром). Это изменяет отток крови из юкстамедуллярных клубочков.

Снижение кровотока в корковом слое и переполнение кровью мозгового вещества в значительной степени усиливают гипоксию нефрона, а также отек интерстиция.

Описанные изменения, наряду с расстройством дренажной функции лимфатической системы почки и отеком интерстициальной ткани, нарушают как образование, так и продвижение мочи к собирательным трубкам, следствием чего является развитие анурии.

Спазм сосудов коркового вещества почек приводит к кортикальному некрозу, при котором может повреждаться от 20 до 100% клеток коры почек. Предполагают также, что неполная блокада капилляров и артериол фибрином повреждает эритроциты механически. В почках появляются кровоизлияния различной выраженности и локализации. Геморрагиям соответствует системное поражение эндотелия капилляров. В почках определяется сегментарный некроз коркового слоя. В сосудистых петлях многих клубочков, а также в просвете приводящих артериол имеются тромбы. Некротизированные петли клубочковых капилляров подвергаются лизису и представлены клеточно-тканевым детритом. В капсуле клубочков также нередко обнаруживают ШИК-позитивные вещества и фибрин. Эпителий проксимального отдела извитых канальцев, как правило, в одних местах частично некротизирован и слущен, в других — лишь сохранен на базальной мембране.

В дальнейшем морфологической основой нарушений являются два типа повреждений канальцев: тубулонекроз — сохранение базальной мембраны при некрозе канальцевого эпителия; тубулорексис — очаговое повреждение канальцев, где кроме некроза эпителия местами разрушена и базальная мембрана. Замечено, что при острой токсической нефропатии чаще наблюдается тубулонекроз, в то время как при «шоковой почке» преобладают более глубокие изменения нефрона с выраженным тубулорексисом.

Микроскопически капилляры клубочков чаще не изменены; характерных изменений клеток эндотелия, мезангия и базальных мембран не наблюдается.

У разных больных повреждения канальцев разной степени располагаются на отдельных участках мозгового вещества, но более заметны на границе коркового и мозгового вещества почек. Проксимальные сегменты прямого канальца наиболее чувствительны к ишемии и токсическому действию тяжелых металлов, а проксимальные сегменты извитого канальца — к токсическому эффекту аминогликозидов.

Столь глубокие патологические изменения почек влекут за собой тяжелые нарушения почечных функций с последующей анурией. Для ее поддержания имеют значение устойчивый спазм почечных сосудов, закупорка канальцев, обратное всасывание фильтрата, уменьшение проницаемости капилляров клубочков, высокое интерстициальное давление в почке.

Считают, что значительное снижение скорости клубочковой фильтрации, наблюдаемое при ОПН, вызвано увеличением сопротивления в

почечных сегментах, которое происходит благодаря спазму афферентных артериол, и в результате канальцевой обструкции. Канальцы при данной патологии значительно расширены, и в некоторых нефронах обнаружены остатки распавшихся клеток, накопления цилиндров, содержащих слущенные некротизированные остатки клеток.

Следовательно, первичное повреждение эпителия канальцев и обратное всасывание фильтрата являются наиболее важным патогенетическим фактором, играющим роль в возникновении олигурии при ОПН. Фильтрация может быть в норме или умеренно сниженной, но из-за повреждений канальцев фильтрат реабсорбируется через высокопроницаемый канальцевый эпителий.

Механизмы повреждения клеток нефрона связаны с молекулярными изменениями на уровне клеточных мембран и цитоплазмы. Они представлены взаимосвязанными процессами, обусловленными клеточным энергетическим дефицитом с недостатком макроэргических соединений, нарушением энергозависимых калий-натриевого и натрий-кальциевого насосов, накоплением ионов калия в цитоплазме и митохондриях, активацией внутриклеточных фосфолипаз и протеаз, разобщением окислительного фосфорилирования, накоплением свободных кислородных радикалов и перекисным окислением липидов. Финал этого процесса — мембранолиз и аутолиз клетки. Изучение этих процессов при ОПН и их предотвращение и лечение в настоящее время еще не вышли за пределы эксперимента. Можно предполагать, что исход ОПН тесно связан с нарушениями клеточного метаболизма и путями его коррекции. Об этом свидетельствуют положительные результаты использования при ОПН блокаторов кальциевых каналов.

ПАТОГЕНЕЗ ПОЛИУРИЧЕСКОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СТАДИЙ. Существуют, по крайней мере, три возможных объяснения возникновения полиурической стадии острой почечной недостаточности.

Во-первых, гемодинамическая функция наибольшего числа нефронов может быть полностью сохранена после первичного воздействия, в то время как реабсорбционная способность этих нефронов значительно повреждена.

Во-вторых, относительно меньшее снижение фильтрации по сравнению с угнетением реабсорбционной способности всех нефронов также приводит к полиурии.

В-третьих, полиурия в определенных случаях может явиться результатом изменения интерстициальной ткани мозгового слоя почек, которым определяется величина выведения воды из нисходящего колена петли нефрона. Изменения нормального кортикально-медуллярного осмотического градиента увеличивают фракционную подачу профильтрованной воды в участке за изгибом петли нефрона. Даже со снижением скорости фильтрации это приводит к увеличению фракционной или абсолютной экскреции воды.

У большинства больных морфологически в почках в полиурической стадии отмечается довольно быстрая динамика. Благодаря фибриноли-

тическим процессам исчезают интракапиллярные глыбки фибрина и фибриноподобных субстанций, стабилизируется проницаемость капилляров клубочков, полностью исчезает почечная вазоконстрикция, снижается отек интерстиция, рассасываются инфильтраты, слущивается и отторгается некротизированный эпителий. Уже в течение 1-й недели полиурической стадии регенерирует эпителий вдоль нетронутой основной мембраны, вплоть до восстановления целостности канальца. В местах тубулорексиса сравнительно быстро пролиферирующие элементы интерстиция заполняют дефект нефрона, который подвергается рубцовой деформации.

Полиурическая стадия переходит в восстановительную, длительность которой определяется остаточной массой действующих нефронов. В редких наблюдениях процесс улучшения сопровождается прогрессирующей атрофией паренхимы, что клинически проявляется в хронизации процесса и последующем переходе в ХПН.

Таким образом, ОПН может быть вызвана различными состояниями, включая те, которые возникают вследствие прямого гемодинамического или нефротоксического воздействия. В патогенезе ОПН целесообразно выделять отдельную фазу начального действия этиологического фактора и фазу утраты почечных функций. В первой из них почечная ишемия и/или прямой эффект нефротоксических агентов обуславливают почечные повреждения. Во второй декомпенсацию почечных функций поддерживает ряд факторов:

- устойчивый спазм приносящих почечных артериол;
- закупорка канальцев, поступление ультрафильтрата через поврежденный эпителий канальцев;
- снижение проницаемости капилляров клубочков.

Патогенез ОПН сложен и до настоящего времени во многом еще окончательно не разрешен, однако все формы ее объединяет обязательный фактор ишемии почек с трофическими, а в тяжелых случаях — дегенеративными поражениями нефрона. У детей ОПН является серьезным клиническим синдромом, но, поскольку патологические изменения в большинстве случаев ограничиваются дистрофическими изменениями различной степени, консервативные и экстракорпоральные методы детоксикации настолько эффективны, что в современной клинической картине **ОПН** большинством авторов трактуется как обратимое состояние.

Относительная частота различных этиологических факторов зависит от возрастной группы, к которой принадлежит больной. Точных данных об относительной частоте разных форм ОПН нет, но, по сводным данным, распределение причинных факторов ОПН можно представить в следующем виде (*табл. 106*).

Помимо этиологического подхода к классификации олигурий, целесообразно сниженный диурез подразделять в зависимости от того, какую фазу собственно **ОПН** он сопровождает.

В развитии **ОПН** можно выделить две фазы:

- начальную, или фазу острой олигурий (функциональную почечную недостаточность, преданурическую стадию ОПН), при которой

Относительная частота причинных факторов О П Н в разных возрастных группах

Причинные факторы	Частота в возрастных группах, %		
	Новорожденные	Дети	Взрослые
Преренальные	60	20	30
Ренальные	30	70	60
Постренальные	10	10	10

ишемия, токсины, обструктивная урпатия запускают механизмы, приводящие к повреждению нефрона, преимущественно его канальцевого аппарата;

— фазу органических повреждений нефрона, когда олигоанурия поддерживается анатомическими изменениями.

Эта периодизация позволяет разработать комплекс лечебно-тактических мероприятий, при которых в первой фазе необходимо предупредить повреждение нефрона и во второй — обеспечить поддерживающую терапию, дающую возможность ребенку дожить до начальных репаративных процессов в почке.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. О П Н развивается как осложнение острых заболеваний, при которых создаются условия для функциональных или органических нарушений функции почек. Клинические симптомы в начальной стадии О П Н тесно переплетаются с симптомами основного заболевания.

Как уже отмечалось, в течении О П Н традиционно выделяют четыре стадии: начальную (преданурическую), олигоанурическую, полиурическую и восстановительную. За исключением первой, для каждой из них характерна достаточно четкая клинико-лабораторная симптоматика.

Начальная (преданурическая) стадия О П Н. Эта стадия чрезвычайно разнообразна, и ее картина определяется, прежде всего, теми патологическими процессами, которые являются пусковым моментом для органического повреждения почек. Однако для этой стадии характерна олигурия. По остроте развития и клиническим особенностям состояния, сопровождающиеся преданурическим снижением диуреза, подразделяют на три типа.

Первый тип имеет острейшее начало. Он типичен для О П Н, возникающей как следствие шока любой этиологии (травматический, ожоговый, ангидремический, инфекционно-токсический и др.). Обычно при первичном инфекционном токсикозе у детей не ликвидированный в течение 4 ч спазм периферических сосудов приводит к прогрессирующему ухудшению функции почек в ближайшие 12—24 ч, а присоедине-

ние тромбгеморрагического синдрома уже в течение первых 2 ч вызывает олигурию, сопровождающуюся макрогематурией с последующей продолжительной анурией. В случаях острой потери воды и солей, обусловленной неукротимой рвотой, истощающим поносом или ожогом, на первый план выступают симптомы обезвоживания. По мере углубления дегидратации и уменьшения объема циркулирующей крови нарастает олигурия. Моча имеет высокую относительную плотность. Мочевой осадок свидетельствует о гипоксическом поражении почек: протеинурия (6,6—9,9 мг/л), гиалиновые цилиндры (2—4 в поле зрения), эритроциты (8—10 в поле зрения), умеренная лейкоцитурия, кристаллы мочевой кислоты и мочекислого аммония. Степень азотемии в этой стадии не отражает состояние функции почек. Это объясняется сгущением крови и экстраренальным повышением содержания остаточного азота, мочевины, сопровождающими соледефицитную дегидратацию. Если дегидратацию вовремя не ликвидировать, наступающий вследствие ангидремии шок приводит к децентрализации кровообращения и анурии. Важнейшей особенностью ОПН при кишечных токсикозах и ожогах является развитие анурии на фоне артериальной гипотензии и резкого сгущения крови.

Второй тип характеризует продрома, проявляющаяся острым инфекционным, нередко нетяжелым заболеванием или состоянием, его имитирующим. У детей первых 3 лет жизни начало по типу острого респираторного или кишечного заболевания характерно для ГУС. Подобная симптоматика у больных более старшего возраста, особенно при наличии иктеричности склер, кожи из-за гипербилирубинемии при гемолитической анемии, крови в стуле, острого начала заболевания, как правило, является поводом для неоправданной госпитализации в инфекционное отделение с подозрением на острый вирусный гепатит или дизентерию.

Олигурию у большинства детей выявляют не сразу: на нее обращают внимание лишь после того, как у больного на фоне «стандартной» терапии обнаруживают признаки гипергидратации, либо трактовке заболевания не соответствуют лабораторные показатели (трансаминазы, азотемия, нарастающая анемия).

Третий тип течения преданурического периода развивается постепенно, в течение нескольких суток, и протекает со снижением диуреза на фоне основного заболевания (чаще вызванного бактериальной инфекцией) и его лечения. Это начало характерно для нарастающего первичного тубулоинтерстициального поражения при токсическом действии лекарств или генерализации септического процесса.

Олигоанурическая стадия. При нарастающей азотемии на фоне снижения диуреза диагноз ОПН, как правило, уже сомнений не вызывает.

Клиническая картина тесно связана с вариантом выхода в анурию. Чаще всего с начала заболевания до анурии проходят обычно 3—4 дня, иногда — 10 дней. Выраженный синдром диареи и нарастающей интоксикации, как правило, ведет к постепенному нарастанию уремии; угрожающее состояние развивается в первую очередь за счет гипергидратации, вызванной активной жидкостной терапией и несвоевременной

диагностикой О П Н. На фоне диареи синдром гиперкалиемии не доминирует, возможна гипонатриемия. Метаболический ацидоз усугубляет тяжесть состояния больного. Характерна нарастающая анемизация (до 1,0—1,3 млн эритроцитов, гемоглобин — 60—70 г/л), возможна тромбоцитопения (до 20—30 тыс.).

При анурии у больных имеется симптоматика нарушения функции ЦНС (преимущественно угнетение) и желудочно-кишечного тракта (анорексия, рвота, боли в животе, неустойчивый стул), сердечно-сосудистые расстройства (тахикардия, артериальная гипер- или гипотензия, склонность к сосудистым коллапсам). Эта клиническая симптоматика является отражением двух клинко-лабораторных синдромов: гипергидратации и уремической интоксикации, которая обусловлена расстройствами кислотно-основного состояния, нарушениями обмена воды и электролитов, азотемией и накоплением олигопептидов в крови.

В последние годы большое внимание в генезе уремической интоксикации уделяют так называемым «средним» молекулам, содержание которых определяет сосудистый характер интоксикации. Клинические проявления этих экстраренальных синдромов могут быть как компенсированными, так и декомпенсированными (табл. 107).

Полиурическая стадия О П Н. Проявляется постепенным восстановлением водовыделительной функции почек. Несмотря на это, в состоянии больных длительное время нет особого улучшения, и доминируют симптомы астении. Помимо снижения массы тела, в клинической картине преобладают вялость, безразличие к окружающему, заторможенность. У больных выявляют гипотонию мышц, возможны гипорефлексия, парезы и параличи конечностей. Эта симптоматика связана с возникающей дегидратацией и дисэлектролитемией. В моче содержится много белка, лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров, что связано с выделением погибших клеток канальцевого эпителия и рассасыванием интерстициальных инфильтратов.

Во время ранней полиурической фазы концентрационная способность почек остается крайне низкой (относительная плотность мочи 1.001 — 1.005), а расход воды почками — высоким. Ионов натрия выделяется почками в этот период относительно меньше, чем воды, и гипонатриемия сменяется гипернатриемией. Несмотря на полиурию, выделение мочевины и креатинина практически отсутствует. Возможно в течение нескольких суток продолжающееся увеличение содержания азотистых продуктов в крови за счет преобладания процессов катаболизма. Из-за значительных потерь ионов калия с мочой его концентрация в крови резко снижается. Возрастает опасность тяжелых расстройств водно-электролитного обмена, в связи с чем полиурическую стадию часто называют критической. На период восстановления диуреза приходится 37% всех случаев летальности от О П Н.

В конце 2-й недели улучшается азотовыделительная функция почек, стабилизируется диурез, постепенно восстанавливается водно-электролитный гомеостаз. Длительность полиурической стадии может затягиваться

Клинические проявления экстраренальных синдромов олигоанурической стадии О П Н

Экстраренальные синдромы	Клинические проявления	
	Компенсация	Декомпенсация
Синдром гипергидратации	Наращение массы тела, периферические отеки	Полостные и висцеральные отеки, отек мозга с комой и судорогами, отек легких
Синдром уремической интоксикации		
— азотемический компонент	Запах аммиака изо рта, зуд кожи, беспокойство, отказ от еды, гастроэнтерит, расстройство сна	Уремическая кома
— ацидотический компонент	Ацидотическое дыхание, метаболический ацидоз	Декомпенсация системной гемодинамики, артериальная гипотензия
— электролитные расстройства	Слабость, апатия, тахикардия, гипотензия, изменение сухожильных рефлексов, псевдоменингеальные симптомы	Фибрилляция желудочков сердца, гипотензия, судороги, глубокое угнетение сознания, парез кишечника
Повышение содержания среднемолекулярных уремических токсинов	Шунтодиффузионная дыхательная недостаточность	Шокое легкое, декомпенсация гемодинамики (олигопептидов)

до 10—15 недель, снижение клеточного и гуморального иммунитета предрасполагает к присоединению инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы. Около 80% больных в этом периоде переносят ту или иную инфекцию, которая является причиной 25% всех смертельных исходов в поздней полиурической стадии.

Стадия выздоровления. Этот период характеризуется медленным восстановлением утраченных функций и продолжается 6—24 месяца. Состояние больного постепенно стабилизируется, становится удовлетворительным, но могут сохраняться слабость, быстрая утомляемость. Полностью нормализуются водно-электролитный обмен, азотовыделительная функция почек, КОС крови. Постепенно восстанавливается эритропоэтическая функция костного мозга. Увеличение клубочковой фильтрации происходит медленно. Еще медленнее регенерируют почечные каналцы. В течение длительного времени сохраняются низкая относительная плотность мочи (!.006—1.002), склонность к никтурии, причем даже через два года нарушения функции клубочкового аппарата выявляются у 1/3 больных. Положительная динамика анализов мочи характе-

ризуется исчезновением протеинурии, нормализацией мочевого осадка в течение 6—28 месяцев. Ликвидация симптомов поражения сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем происходит быстрее.

ДИАГНОСТИКА. Первым признаком, который заставляет врача заподозрить ОПН, является уменьшение диуреза. В этих случаях при трактовке патологической ситуации необходимо придерживаться следующей последовательности:

- 1) провести сбор анамнеза и клиническое обследование;
- 2) оценить возможные клинико-лабораторные признаки нарушения функций почек;
- 3) учесть степень и характер изменения гомеостаза;
- 4) провести дифференциальный диагноз между различными формами ОПН.

При подозрении на развитие ОПН у больного необходимо оценить диурез, относительную плотность мочи и мочевого осадок. Диурез при ОПН может быть снижен абсолютно (олигурия) или относительно по сравнению с объемом водной нагрузки. Возможна также полиурия. Абсолютная олигурия характеризуется снижением диуреза — суточный объем мочи менее 0,5 мл на 1 кг массы тела в час. Исключение составляют первые 3—4 дня жизни, когда диурез может отсутствовать даже у здоровых детей.

Диагноз **преренальной формы ОПН** обосновывают по следующим данным:

- 1) анамнез: указания на рвоту, диарею, травмы, кровотечения, нефротический синдром, сердечную недостаточность и др.;
- 2) клиническое обследование: признаки дегидратации (сухость слизистых оболочек, сниженный тургор, тахикардия, артериальная гипотензия, отеки, низкие показатели центрального венозного давления и др.);
- 3) в мочевом осадке в большом количестве выявляются гиалиновые и зернистые цилиндры;
- 4) в моче снижено содержание натрия и воды, что проявляется:
 - а) низким уровнем натрия в моче (менее 15 ммоль/л);
 - б) снижением экскретируемой фракции натрия (ЭФ) менее 1%;

$$\text{ЭФ} = \frac{\text{натрий мочи} / \text{натрий плазмы}}{\text{креатинин мочи} / \text{креатинин плазмы}} \cdot 100\%;$$

- в) высокой осмолярностью мочи (более 500 мосм/л).

Указанные изменения обусловлены тем, что почка на сниженную перфузию отвечает интенсивной реабсорбцией натрия и воды, что необходимо для поддержания объема циркулирующей крови. Поэтому почки выделяют концентрированную мочу.

Осмолярность мочи (ОМ) имеет линейную зависимость от ее относительной плотности. Эта зависимость может быть выражена следую-

щей формулой: $ОМ \text{ (мосм/л)} = 26 \cdot (ОПМ+6)$, где ОПМ — относительная плотность мочи.

При расчете по этому варианту формулы получается наименьший процент ошибок при ОПМ (в пределах 1.006—1.035). С учетом этой формулы при известной относительной плотности можно рассчитать объем обязательного диуреза и дополнительной потери воды почкой, т. е. резервной водовыделительной способности почек;

5) отношение азота мочевины в крови к креатинину сыворотки крови выше 20 (в норме обычно — 10—15), т.е. азот мочевины в крови повышается не пропорционально сывороточному креатинину.

Это обусловлено тем, что реабсорбция мочевины в почке пассивно связана с реабсорбцией натрия и, следовательно, увеличение реабсорбции натрия сопровождается повышением реабсорбции мочевины и увеличением азота мочевины крови, тогда как реабсорбция креатинина не связана с реабсорбцией натрия;

6) отношение азота мочевины в моче и плазме крови выше 10 и креатинина в моче и крови выше 40;

7) индекс почечной недостаточности (ИПП) меньше 1%:

$$\text{ИПП} = \frac{\text{натрий мочи} \cdot \text{креатинин мочи}}{\text{креатинин плазмы}} \cdot 100\%.$$

Диагноз **ренальной формы ОПН** у детей обосновывают с помощью критериев, которые перечислены ниже:

1) анамнез: указание на перенесенные ранее заболевания почек, использование различных медикаментов, рентгеноконтрастных веществ и др.;

2) результаты клинико-инструментального обследования: скintiграфия почек позволяет подтвердить поражение почек; сонография — исключить обструкцию мочевых путей;

4) в моче повышено содержание натрия и воды, поскольку в результате поражения канальцев снижена их реабсорбция и это проявляется:

а) высоким уровнем натрия в моче (более 40 ммоль/л);

б) повышением экскретируемой фракции натрия (ЭФ) более 3%;

в) низкой осмолярностью мочи (менее 350 мосм/л);

5) индекс почечной недостаточности (ИПП) выше 1%;

6) отношение концентрации креатинина в моче и крови меньше 20.

Дифференциально-диагностические критерии преренальной и ренальной ОПН представлены в таблице 108.

Постренальную форму ОПН предполагают на основании анамнеза (врожденные аномалии мочевых путей, травма), пальпации (объемное образование в боковых отделах живота или переполнение мочевого пузыря).

Проводят скintiграфию и сонографию почек, а при уровне креатинина в сыворотке крови менее 0,45 ммоль/л — также экскреторную уро-

Дифференциально-диагностические критерии преренальной и ренальной острой почечной недостаточности

Критерии	Острая почечная недостаточность	
	преренальная	ренальная
Относительная плотность мочи	> 1.015	< 1.010
Осмолярность мочи, мосм/л	> 500	< 350
Натрий мочи, ммоль/л	< 15	> 40
Индекс экскреции натрия (ЭФ), %	< 1	> 3
Азот мочевины мочи/ плазмы	> 10	< 3
Креатинин мочи/креатинин плазмы	> 40	< 20
Азот мочевины крови/ креатинин плазмы	> 20	< 20
Индекс почечной недостаточности	< 1	> 1

графию. При анурии и подозрении на обструкцию мочевых путей показана цистоскопия и ретроградная пиелография.

Дифференциальная диагностика О П Н с острой декомпенсацией латентно протекающей ХПН должна быть одной из важнейших задач при анурии, возникшей как следствие декомпенсированной уропатии, связанной с врожденной аномалией мочевых органов. Тщательно собранный анамнез, клиническое обследование и оценка соответствующих лабораторных данных оказывают большую помощь в различии этих двух возможных причин. При сборе семейного анамнеза можно предположить наличие двусторонней аномалии почек, поликистоза, синдрома Альпорта, оксалоза, цистинурии и других наследственных заболеваний. Замечено, что как у новорожденных с пороком развития пупочных сосудов (одна пупочная артерия), так и у детей, имеющих значительное отставание в физическом развитии, наличие выраженных рахитических изменений скелета или множественных стигм дизэмбриогенеза заставляет заподозрить у ребенка урологическую патологию или врожденную дисплазию почечной ткани с выходом на ХПН.

Рецидивирующий хронический пиелонефрит, повторные гнойные воспалительные очаги, наличие системных заболеваний, при которых могут поражаться почки, указывают на вероятность хронического патологического процесса в почках. Об этом также свидетельствует выявление своеобразного желтоватого цвета кожи, сопутствующего длительной азотемической интоксикации, часто с зудящими расчесами, обнаружение гипертонической ретинопатии, кардиомегалии, маленький рост больного с рахитоподобными деформациями скелета, тотальное поражение зубов на фоне бледной слизистой оболочки рта и дистрофических изменений десен.

Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости помогает диагностировать нефрокальциноз, который может быть обусловлен длительным почечным тубулярным ацидозом, невыявленным частичным некрозом коркового вещества у детей грудного возраста, гиперпаратиреоидизмом или интоксикацией витамином D с прогрессирующей почечной недостаточностью. Изменение размеров почек, обнаруживаемое при рентгенологическом или ультразвуковом обследовании, может указывать на поликистозную болезнь почки, гидронефроз или нефросклероз, которые вызывают почечную недостаточность через длительный промежуток времени.

Таким образом, при диагностике ОПН и ее причин в педиатрии, прежде всего, необходимо учитывать возраст ребенка и характерную для него этиологическую структуру синдрома. Важное значение имеет своевременная дифференциальная диагностика между преренальной и ренальной ОПН. В диагностике помогают оценка анамнеза, выраженность ренальных и экстраренальных проявлений ОПН. Для выбора тактики и определения экстренности терапии следует оценивать степень гиперкалиемии, метаболического ацидоза и присоединения неврологической симптоматики.

ЛЕЧЕНИЕ ОПН. Лечение ОПН начинают, как правило, уже во время проведения лечебно-диагностических проб, когда идет борьба с гипоксией, ликвидация централизации кровообращения, расстройств водно-электролитного обмена. Все ситуации, которые способны привести к ишемии почечной ткани, рассматривают как ситуации, приводящие к развитию шокового периода, от эффекта лечения которого зависит исход заболевания.

Приступая к лечению больного с олигурией, необходимо быть уверенным в отсутствии нарушений сосудистого объема (наличие гипо- или гиперволемии). Желательны измерения уровня центрального венозного давления (ЦВД) и катетеризация центральных вен. Если нет волемических расстройств, то можно назначить маннитол или фуросемид для дифференциальной диагностики преренальных олигурии или для перевода олигурической почечной недостаточности в неолигурическую.

Лечение преренальной ОПН. Направлено на восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК) и перфузии почек:

1) возмещение **ОЦК** и стабилизация гемодинамики: внутривенно вводят 20 мл изотонического раствора натрия хлорида и/или 5%-го раствора альбумина в течение первого часа;

2) если после восстановления **ОЦК** (ЦВК выше 5 мм рт. ст.) олигурия или анурия сохраняются, внутривенно вводят маннитол в виде 20%-го раствора в дозе 0,5 г на 1 кг в течение 10–20 мин. При этом на протяжении 1–3 ч диурез должен увеличиться примерно на 6–10 мл на 1 кг. Если этого не происходит, введение маннитола прекращают;

3) если диурез не восстанавливается, необходимо продолжить регидратацию в объеме 5–10 мл на 1 кг в час с ежечасной коррекцией и введением фуросемида в дозе 1–4 мг на 1 кг через 2 и 4 ч.

Одновременно рекомендуется вводить дофамин (допамин) в дозе 2—4 мкг на 1 кг в минуту, который потенцирует диуретический эффект фуросемида;

4) после восстановления ОЦК проводят пробу с фуросемидом, вводя его внутривенно в дозе 1 мг на 1 кг. Увеличение диуреза более чем на 2 мл на 1 кг в час свидетельствует о преренальной О П Н. Если сохраняется олигурия или анурия, необходимо исключить ренальную или постренальную О П Н.

Обязательным условием применения диуретиков при О П Н является величина уровня САД (выше 60 мм рт. ст.). У больных с низким артериальным давлением при отсутствии противопоказаний вводят кровезаместители волемического действия (альбумин, реополиглюкин) в дозе Ю-15 мл на 1 кг массы тела, но чаще используют дофамин или допамин (в дозе 10 мкг на 1 кг в минуту).

Дофамин — предшественник адреналина, имеет четкий дозис-зависимый эффект. При назначении в дозе выше 15 мкг на 1 кг в минуту стимулирует альфа- и бета-адренорецепторы, повышает уровень артериального давления, увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление. При назначении в дозе 6—15 мкг на 1 кг в минуту стимулирует бета-адренорецепторы и оказывает кардиостимулирующий эффект (увеличивает частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда), в дозе 1—5 мкг на 1 кг в минуту оказывает диуретический эффект за счет воздействия на дофаминовые рецепторы сосудов почек, повышает почечный кровоток, клубочковую фильтрацию, экскрецию натрия. Благоприятное действие при О П Н оказывают дозы дофамина 1—3 мкг на 1 кг в минуту в сочетании с повторным назначением фуросемида в дозе 1—2 мг на 1 кг массы тела.

Маннитол — низкомолекулярный осмотический диуретик. При его применении повышается почечный кровоток. Он дает вазодилатационный эффект на сосуды коркового слоя почек, способствует улучшению клубочковой фильтрации, снижению сопротивления афферентных и эфферентных артериол за счет освобождения простагландинов. При его назначении увеличивается диурез и предотвращается снижение клубочковой фильтрации. При экспериментальной модели ОЛИ он уменьшает тяжесть поражения. Маннитоловый тест может быть отрицательным, если у больного отмечается дегидратация. При гиперволеии введение маннитола опасно в связи с возможностью развития отека легких. Препарат противопоказан также при сердечно-сосудистой недостаточности. Маннитол может быть использован для предотвращения обструкции канальцев. Однако при уже развившейся почечной недостаточности и тубулярном некрозе эффект от его применения отсутствует.

Фуросемид — петлевой диуретик, способствует расширению сосудов кортикального слоя почек, повышает осмолярный клиренс и ток жидкости в канальцах. Он ингибирует реабсорбцию ионов натрия, что приводит к повышению диуреза. Повышение концентрации фуросемида в *takula dellsa* может блокировать клубочково-канальцевые взаимоотношения, поэтому при О П Н эффект отсутствует. Фуросемид уменьшает

степень почечной недостаточности в эксперименте при ее ишемической модели. Использование фуросемида дает хороший эффект на ранних стадиях. Первичная доза лазикса — 2 мг на 1 кг массы тела; если на нее нет реакции в течение часа, то можно ввести препарат повторно в дозе до 10 мг на 1 кг массы тела. Если реакции нет, то можно добавить низкие дозы дофамина (2—5 мкг на 1 кг в минуту). Если эти мероприятия не дают эффекта, а концентрация мочевины и креатинина нарастает, то диагноз ренальной ОПН не вызывает сомнения.

Важно помнить, что высокие дозы фуросемида могут оказать токсический эффект и способствовать повышению степени почечной недостаточности. Возможно, это усугубляется сопутствующей гиповолемией, и, хотя фуросемид может усилить диурез, это не повышает выживаемости больных.

Лечение ренальной ОПН. Лечение в олигоанурической стадии начинают тогда, когда проведен дифференциальный диагноз с преренальной ОПН. Терапия детей с олигоанурической стадией ОПН представляет собой комплексную программу, состоящую из 4 компонентов:

- 1) коррекция питания и поддержание водно-электролитного баланса;
- 2) ликвидация расстройств гомеостаза и поддержание кислотно-основного состояния;
- 3) активная детоксикация (гемосорбция, перитонеальный диализ, гемодиализ и др.);
- 4) профилактика и лечение осложнений **ОПН**.

Коррекция питания и водно-электролитного баланса. Детям, больным ОПН, с целью подавления катаболизма белков требуется высококалорийная диета. Энергетическая потребность составляет 70—100 ккал на 1 кг массы тела в сутки, а при полном парентеральном питании — 50—60 ккал на 1 кг в сутки.

За счет белков должно обеспечиваться 3—5% суточной энергетической потребности. Высококалорийная низкобелковая диета способствует снижению катаболизма и уровня азота мочевины крови, уменьшению уремии и повышению эффективности лечения.

При поддержании баланса жидкости ограничение объема водной нагрузки проводят с учетом возможных потерь (сумма объемов жидкости, теряемой при перспирации, дополнительные патологические потери плюс объем, равный диурезу за предыдущие сутки). У больных с ОПН без компенсации потерь воды усугубляется гипоксия почечной ткани. Парадоксально, но больной при состояниях, сопровождающихся гиперкатаболизмом, нуждается в меньшем введении жидкости из-за избытка образования эндогенной воды, поэтому водная нагрузка у него может быть снижена на 1/3 от общей дозы.

Классическим вариантом поддержания водного баланса при ОПН является назначение жидкости, соответствующей потерям воды путем перспирации. Перспирация у новорожденного ребенка составляет 1,5 мл на 1 кг в час, у детей до 5 лет — 1 мл, а свыше 5 лет — 0,5 мл на 1 кг в час. У взрослых перспирация составляет 300—500 мл/сут. При наличии синдрома диареи и отсутствии отеков возможно добавление жидкости в объеме 10—20 мл на 1 кг в сутки.

Водный баланс у детей с О П Н

Факторы, изменяющие водный баланс	Количество
Минимальная потребность в воде	400 мл/м ² /сут
Дополнительное восстановление потерь с мочой	(суточный диурез)
через дыхательные пути	15%
через кожу	30%
через ЖКТ (рвота, стул)	5%
Гипертермия (на ГС повышения выше 37,5* С)	100

Большинство исследователей считают, что для поддержания водного баланса у больных ренальной О П Н необходимо пользоваться следующим расчетом (*табл. 109*).

Важным фактором контроля за правильностью водной нагрузки является обязательное взвешивание ребенка 2 раза в сутки. Колебания массы тела не должны превышать 0,5—1% исходной массы тела в сутки. Чрезмерное увеличение массы тела — явный признак гипергидратации. Другим признаком гипергидратации является снижение концентрации ионов натрия (гипонатриемия разведения).

Существуют сторонники удаления жидкости при гипергидратации за счет лекарственной диареи (сорбитол — 1 г/кг внутрь). Однако любая жидкостная перегрузка фактически является первым показанием к раннему диализу.

Ликвидация расстройств гомеостаза. Гиперкалиемия при О П Н связана с потерей внутриклеточных электролитов, тканевыми повреждениями или гемолизом. У больных с гипертермией, травмой, ожогами гиперкалиемия нарастает быстрее. Развитию гиперкалиемии способствует ацидоз, при котором на каждую 0,1 единицы снижения рН содержание калия в плазме увеличивается на 0,5 ммоль/л. При О П Н для профилактики гиперкалиемии необходимо полностью исключить поступление солей калия с пищей, лекарственными препаратами. Введение консервированной крови, содержащей 30 ммоль/л калия, может привести к гиперкалиемическим осложнениям.

Гиперкалиемия опасна для жизни, так как может привести к остановке сердца. Если концентрация калия быстро нарастает или превышает 6 ммоль/л, то необходимо в первую очередь назначить антагонисты калия, блокирующие электрофизиологический эффект гиперкалиемии (*табл. 10*). Следует ввести 10%-й раствор кальция глюконата в дозе 0,5—1 мл на 1 кг (20 мг на 1 кг) массы тела внутривенно, медленно, в течение 5—10 мин, при тщательном наблюдении за частотой сердечных сокращений (ЧСС). Эту дозу можно ввести дважды. Эффект появляется через 30—60 мин. При

Консервативное лечение гиперкалиемии у детей с О П Н

Препарат	Доза	Действие	
		начало	длительность
10%-й раствор кальция глюконата	0,5—1 мл на 1 кг внутривенно в течение 5—10 мин, 3—4 раза в сутки	5—10 мин	до 2 ч
8,4%-й раствор натрия гидрокарбоната	1—2 мл на 1 кг развести в 10%-м растворе глюкозы в соотношении 1:2, внутривенно в течение 10—20 мин	30 мин	1—2 ч
20%-й раствор глюкозы с инсулином	2 мл на 1 кг (0,5 г на 1 кг) внутривенно, капельно в течение 30 мин (1 ЕД инсулина на 4 г глюкозы)	60 мин	5—6 ч
Энтеросорбция калия ионообменными смолами (Resonium A, Sorbisterit, Elutit-Na)	0,5—1,5 г на 1 кг в сутки внутрь или в виде клизмы с 30—50 мл 10%-го раствора глюкозы	Z-A ч	6—8 ч

уменьшении ЧСС на 20 ударов в 1 мин инфузию прекращают до тех пор, пока ЧСС не достигнет первоначального значения.

При гиперкалиемии показано введение 8,4%-го раствора натрия гидрокарбоната, который вводят внутривенно струйно в течение 10—20 мин в дозе 2—3 ммоль на 1 кг (1—2 мл на 1 кг), который разводят 10%-м раствором глюкозы в соотношении 1:2.

При сохранении гиперкалиемии внутривенно вводят 20%-й раствор глюкозы в количестве 2 мл на 1 кг (0,5 г на 1 кг) в течение 30 мин с добавлением 0,1 ЕД инсулина на 1 кг (1 ЕД инсулина на 4 г глюкозы). В случае необходимости введение повторяют через 30—60 мин.

Возможно удаление калия интестинальным путем с помощью энтеросорбции калия. Для этого назначают калийобменную смолу (Resonium A, Sorbisterit, Elutit-Na) по 0,5—1,5 г на 1 кг в сутки внутрь или в виде клизмы с 30—50 мл 10%-го раствора глюкозы.

При повышении уровня калия в пределах 5,5—7 ммоль/л можно ввести полистиролсульфонат натрия (1 г на 1 кг) в сочетании с 70%-м раствором сорбитола 0,5 мл на 1 кг перорально или 1,0—1,5 мл на 1 кг ректально.

Указанный комплекс мероприятий обоснован тем, что глюконат кальция не способствует снижению в сыворотке уровня калия, но противодействует калийиндуцированному повышению возбудимости миокарда, тогда как натрия гидрокарбонат снижает уровень калия в сыворотке, а

глюкоза и инсулин способствуют перемещению калия из внеклеточного пространства во внутриклеточное.

При этом нужно помнить, что при выведении 1 мэкв калия высвобождается 1 мэкв натрия, поэтому со временем может развиться гипернатриемия.

Продолжительность мероприятий составляет несколько часов. Персистирующая гиперкалиемия, особенно у больных, которым требуется проведение неотложных мероприятий, должна купироваться при помощи гемодиализа.

Метаболический ацидоз — наиболее частый вид нарушения КОС на начальных этапах анурии. Первыми по нормализации КОС должны быть мероприятия, направленные на восстановление витальных функций, прежде всего — восстановление периферической, центральной гемодинамики и дыхания. Чем эффективнее терапия этих патологических синдромов, тем меньше необходимость в дополнительной коррекции КОС.

В лечении ацидоза существенное значение имеют обильное промывание желудка и кишечника щелочными растворами и питье щелочных вод, назначение натрия гидрокарбоната внутривенно. Показанием к этой терапии является отсутствие у больного неукротимых рвот, которые predisполагают к метаболическому алкалозу. Во всех других случаях при терапии ОПН необходимо проведение регулярного и осторожного ощелачивания.

Натрия гидрокарбонат назначают в дозе 0,12—0,15 г сухого вещества на 1 кг массы тела ребенка или по 3—5 мл 4%-го раствора на 1 кг массы тела в течение суток дробно в 4—6 приемов. Необходимо относиться с осторожностью к применению концентрированных растворов препарата у новорожденных из-за опасности развития внутричерепных кровоизлияний.

Несмотря на патогенетическую необоснованность возникновения метаболического алкалоза при анурии, у части детей на фоне значительных потерь желудочного содержимого он является доминирующим в кислотно-основных расстройствах.

Лечение метаболического алкалоза является трудной задачей. До настоящего времени не существует эффективных средств, которые оказывали бы подкисляющее действие и успешно применялись в клинике. В связи с тем, что метаболический алкалоз обычно сочетается с гиперхлоремией, при его лечении в первую очередь необходимо проводить коррекцию данных расстройств. Электролиты назначают с учетом возрастной физиологической потребности ребенка в них. В последние годы для лечения метаболического алкалоза используют внутривенное введение 0,1—0,25%-го раствора хлористоводородной кислоты в дозе 5—10 мл/ч до нормализации pH крови. Противопоказаниями к введению хлористоводородной кислоты являются снижение осмотической стойкости эритроцитов и гемолиз.

У детей с ОПН неспособность почек экскретировать фосфор приводит к гиперфосфатемии и реципрокной гипокальциемии. Ацидоз пред-

отвращает развитие тетании путем увеличения ионизированной фракции общего кальция. При быстрой коррекции ацидоза снижается уровень ионизированного кальция, что приводит к тетании. Снижению уровня фосфора способствуют фосфорсвязывающие препараты, способствующие увеличению экскреции фосфатов с калом, чаще всего используют альмагель (гидроокись алюминия) — 1—3 мл на 1 кг в сутки в 4 приема; общая дневная доза увеличивается постепенно до тех пор, пока уровень фосфора в сыворотке не приблизится к норме.

Гипокальциемия требует осторожной коррекции, она корригируется за счет снижения фосфатов. Если тетания не развивается, кальций не вводят внутривенно, чтобы произведение концентрации в сыворотке кальция (мг/л) и фосфора (мг/л) не превысило 70, так как при этой величине соли кальция откладываются в тканях. При значительной гиперфосфатемии коррекция необходима с целью повышения низкого уровня кальция сыворотки, она осуществляется пероральным применением связывающих фосфат соединений гидроксид алюминия или карбонат кальция. Введение глюконата кальция с этой целью применяется при риске возникновения судорог.

Кальция глюконат в виде 10%-го раствора вводится внутривенно в дозе 0,65—1 мл на 1 кг или 0,5—1 г кальция в сутки внутрь.

Гипонатриемия развивается в результате длительного потребления или введения гипотонических растворов. Обычно достаточно ограничить прием жидкости и ввести фуросемид, чтобы нормализовался уровень натрия в сыворотке. При уровне натрия менее 120 ммоль/л и появлении признаков водной интоксикации — отек головного мозга и кровоизлияния в него — необходимо вводить внутривенно 3%-й раствор хлорида натрия. Расчет проводят по следующей формуле:

$$\begin{aligned} & \text{необходимое количество хлорида натрия (мэкв)} = \\ & = 0,6 \cdot \text{масса тела (кг)} (125 - \text{натрий (ммоль/л, в сыворотке)}). \end{aligned}$$

Коррекция должна проводиться крайне осторожно, чтобы избежать осложнений: еще большего увеличения объема циркулирующей крови, гипертензии, недостаточности кровообращения, требующих лечения при помощи диализа.

Лабораторные критерии Адекватности терапии контролируют по концентрации в сыворотке крови натрия, калия, хлора, белка, мочевины, креатинина, глюкозы, показателям КОС.

Детоксикационная терапия. Интоксикация при ОПН полиэтиологична. Она обусловлена нарушениями водно-электролитного обмена (гипергидратация, гиперволемиа), метаболическим ацидозом, накоплением азотистых продуктов (аммиак, мочевина, мочевая кислота), средних молекул (олигопептидов) и инфекционным фактором, предшествующим развитию ОПН.

В связи с этим детоксикационная терапия должна быть направлена на активное поддержание постоянства водно-электролитного гомеостаза и КОС, уменьшение накопления, активное выведение продуктов азотистого обмена и удаление олигопептидов.

Для решения этих задач применяют различные методы активной детоксикации, к которым относят перитонеальный диализ, гемосорбцию и гемодиализ. Самым эффективным методом для детоксикационной терапии ОПН является гемодиализ, который может быть дополнен ультрафильтрацией и гемофильтрацией.

Все показания к активным методам детоксикации можно разделить на относительные и абсолютные. Это деление достаточно условно.

Относительные показания возникают тогда, когда этиологический фактор обуславливает прогрессирующее течение ОПН (тубулоинтерстициальные поражения лекарственного происхождения, нарушения, возникающие вследствие электролитных расстройств, ОПН у новорожденных), при наличии компенсированных электролитных расстройств, при увеличении массы тела, запахе аммиака изо рта, кожном зуде, беспокойстве, отказе от еды, гастроэнтерите, расстройствах сна, ацидотическом дыхании, слабости, апатии, тахикардии, артериальной гипертензии, при изменении сухожильных рефлексов. Всю симптоматику необходимо учитывать в совокупности.

Абсолютными показаниями к гемодиализу (табл. 111) в период анурии могут быть быстрое нарастание темпа уремической интоксикации — повышение уровня мочевины и остаточного азота на 21,4—28,5 ммоль/Дл · сут), креатинина — на 0,18—0,44 ммоль/(л · сут), гиперкалиемии выше 7 ммоль/л и выраженная гипергидратация.

Клиническими критериями для начала диализной терапии являются нарастание неврологической симптоматики, углубление степени комы, появление судорожного синдрома, клинико-лабораторных признаков шокового легкого.

Относительные показания целесообразно учитывать в отделениях интенсивной терапии, в которых проводится гемодиализ. В этих случаях применяют перитонеальный диализ, заменное переливание крови, реже — гемосорбцию.

Таблица 111

Показания к гемодиализу при острой почечной недостаточности у детей

Клинические признаки	Лабораторные признаки	
Анурия более 24 ч	Мочевина	> 30 ммоль/л
Олигурия более 36—48 ч	Креатинин	> 0,35 ммоль/л
Гипергидратация (не поддающаяся консервативной терапии): отек легких, отек мозга, гипертензия, перикардит	Прирост уровня мочевины	> 10 ммоль/л/сут.
	Гиперкалиемия	> 6 ммоль/л
	Гипонатриемия	< 120 ммоль/л
	Гипернатриемия	> 165 ммоль/л
	Метаболический ацидоз со снижением стандартного бикарбоната	< 12—15 ммоль/л

Перитонеальный диализ может проводиться только в условиях реанимационного отделения при совместной работе нефролога, реаниматолога, хирурга. Под общим обезболиванием осуществляют лапароцентез в надчревной области с обеих сторон. Через лапаротомические отверстия вводят 4 катетера по направлению к малому тазу. Через 2 из них, которые расположены более поверхностно, вводят диализирующие растворы, а через 2 других, расположенных ниже и глубже, удаляют их. Больному придают положение Федорова—Фовлера.

Количество жидкости, требующейся для осуществления однократного промывания брюшной полости, зависит от возраста ребенка. Вопрос о числе повторных сеансов перитонеального диализа решается индивидуально.

Для проведения перитонеального диализа можно пользоваться раствором Рингера с добавлением к нему глюкозы из расчета 70—80 г на 1 л, а при необходимости ускорения диализа или выведения из организма большого объема воды добавляют 5%-й раствор альбумина. Производят подщелачивание применяемой жидкости, добавляя к ней 1 г натрия гидрокарбоната на 1 л жидкости. С целью профилактики перитонита в диализирующий раствор вводят антибиотики в суточной возрастной дозе (ампициллин, канамицин, левомицетин).

Во избежание водной перегрузки при проведении перитонеального диализа необходим тщательный учет соотношения объема жидкости, введенной в брюшную полость и выведенной из нее. Перед завершением процедуры перитонеального диализа следует провести контроль ионограммы сыворотки крови и при необходимости — коррекцию ее. Возможно проведение перитонеального диализа до появления диуреза. В последние годы в связи с появлением специальных катетеров и диализирующих растворов (фирма Baxter) процедура перитонеального диализа значительно упростилась. Он постепенно становится ведущим методом для детоксикации при ОПН у детей раннего возраста.

Гемодиализ является наиболее эффективным, но самым сложным методом детоксикации. Для его проведения необходима не только специальная аппаратура, но и опыт по его использованию у детей первых лет жизни. Особенности применения зависят от возраста ребенка, причины развития ОПН и продолжительности анурии.

У новорожденных основной целью диализной терапии является ликвидация гиперкалиемии и гиперазотемии. С учетом относительно высокого возрастного уровня ионов калия в плазме и большой частоты экстраренальной азотемии показаниями к гемодиализу являются концентрация калия плазмы более 7—8 ммоль/л, ежесуточный прирост концентрации мочевины на 5—7 ммоль/л и ацидоз с дефицитом оснований не менее 15 ммоль/л. В связи с относительно быстрой скоростью нарастания уремической интоксикации необходимость гемодиализа у новорожденных возникает к концу первых и в начале вторых суток анурии. Из-за опасности развития синдрома перераспределения продолжительность диализа не должна превышать 45—60 мин. При эффективности лечения достаточно проведения 1—2 сеансов детоксикации.

У детей до 5 лет экстракорпоральные методы очищения необходимы при следующих ситуациях:

- продолжающийся ДВС на фоне олигурии при первичном ГУС;
- нарушения водно-электролитного обмена и КОС, являющихся как причиной ОПН, так и следствием ее неадекватной терапии;
- уремическая интоксикация.

Если доминирует необходимость решения первой задачи, то, как правило, гемодиализ назначают вне зависимости от других показателей. Его проводят ежедневно до исчезновения признаков прогрессирования ДВС. При преобладании нарушений водно-электролитного обмена и КОС необходимо проведение экстренного гемодиализа при отеке легкого, отеке головного мозга, гиперкалиемии свыше 6,5 ммоль/л и ацидотической коме. В этих случаях основным компонентом гемодиализа является проведение ультрафильтрации с тем, чтобы в течение 1–2 сеансов ликвидировать декомпенсацию. Уремическая интоксикация является показанием к гемодиализу в том случае, если суточный прирост мочевины составляет 3–5 ммоль/л. Существенное повышение эффективности терапии в этих случаях достигается сочетанием гемодиализа с гемосорбцией. Критерием эффективности проводимой терапии является стабилизация состояния больного и лабораторных показателей в течение первых 3–5 суток лечения. С этого момента показанием для последующих гемодиализов является скорость нарастания уровня мочевины в междиализном периоде.

Тактика диализной терапии. У детей до 3 лет в первые сутки возможно проведение даже двух сеансов гемодиализа с промежутком до 4–6 ч, а в дальнейшем сеансы проводят до стабилизации показателей, уменьшения темпа накопления мочевины, снижения содержания средних молекул, мочевой кислоты. Диализ проводят ежедневно до появления диуреза. Цель гемодиализа — поддержание нулевого водного баланса, коррекция электролитов и КОС. Период анурии продолжается, как правило, до 10–20 дней (по нашим наблюдениям, максимальный срок анурии с дальнейшим благоприятным исходом — 35 сут). Появление диуреза позволяет проводить гемодиализ через день. Тогда же после сеанса гемодиализа вводят диуретики (до 5–10 мг на 1 кг лазикса). Реакция на них в первое время отсроченная, сомнительная. Появление отчетливой реакции на введение диуретиков является, как правило, показанием к прекращению диализной терапии.

У детей школьного возраста необходимость в ежедневном диализе составляет меньший промежуток времени, при этом время диализа увеличивается. Появление диуреза и даже выход в полиурию у детей старше 7–10 лет не является показателем скорого прекращения диализной терапии; появление на этом фоне нарастающего гипертензионного синдрома является плохим прогностическим признаком.

При подозрении на болезнь Мошковича заполнение аппарата производят плазмой, ее же переливают в междиализном периоде в больших дозах. Если нет эффекта в первые 2–3 суток, то процесс необратим.

Лечение политической стадии О П Н. С появлением диуреза начинается восстановление функционального состояния почек. Поэтому в полиурическую стадию О П Н необходимо изменить водный режим и электролитную нагрузку. Ребенку не ограничивают употребление жидкости или поваренной соли, дополнительно назначают препараты калия. Постепенно расширяют диету и в первую очередь увеличивают калорийную нагрузку. В остальном принципы терапии остаются такими же, как и в период анурии. При лечении больных О П Н с использованием гемодиализа полиурическая стадия короткая и протекает благоприятно.

Контроль за состоянием больного, помимо обычного клинического, должен обязательно включать постоянное тщательное наблюдение за диурезом и относительной плотностью мочи, динамикой массы тела, монограммой сыворотки крови, показателями КОС и концентрацией остаточного азота или мочевины сыворотки крови.

Основными осложнениями полиурического периода могут быть энергодифицит или сердечная недостаточность, обусловленная гипокалиемией, астенический синдром и гипотрофия. Последняя связана, как правило, с неадекватным питанием ребенка. Основным принципом при лечении сердечной недостаточности является усиление нагрузки препаратами калия (калия ацетат, панангин) в общей дозе до двух возрастных потребностей в электролитах.

Для профилактики гипотрофии наиболее адекватно энергетическое обеспечение соответствующей гиперкатаболической фазы, т.е. в пределах удвоенного возрастного объема. Постепенно увеличивается белковая нагрузка на 0,5 г в каждую неделю, но не выше 1,5–2 г на 1 кг. Первостепенное значение приобретают жирорастворимые витамины А, Е и мембранопротекторы (эссенциальные фосфолипиды).

По мере нормализации уровня мочевины, восстановления клубочковой фильтрации до 1/2 или 2/3 от возрастной нормы больного можно выписать на амбулаторное наблюдение домой, не дожидаясь нормализации показателей красной крови и относительной плотности мочи. Для достижения этих целей важно обеспечить домашний режим для ребенка, профилактику инфекционных заболеваний, полноценное питание, прогулки.

Запрещается посещение детских учреждений, проведение профилактических прививок и введение гамма-глобулина, ограничивается назначение любых лекарственных препаратов, активно проводится физиотерапия. Осмотр ребенка через 1 мес, затем — через 3 мес, в дальнейшем — через каждые 6 мес. с контролем анализа крови, биохимических анализов, пробы Реберга и пробы Зимницкого. Рентгенологическое обследование с рентгеноконтрастными йодсодержащими препаратами по мере необходимости желательно проводить через 1,5–2 года после выписки.

Лечение постренальной О П Н. Заключается в устранении препятствия оттоку мочи путем поэтапной хирургической коррекции обструктивной уropатии.

Исходы ОПН. Методы экстракорпоральной детоксикации снизили летальность при ОПН, однако она остается довольно высокой, достигая 20—40%. Высокая летальность большей частью обусловлена тяжестью основного заболевания, осложняемого ОПН.

Профилактика и лечение осложнений ОПН. Наиболее частыми осложнениями ОПН у детей являются синдром гипергидратации, отек легкого, отек мозга, инфекционные заболевания, желудочно-кишечные кровотечения. Они возникают при поздней постановке диагноза ОПН и наблюдаются обычно в диализном периоде. Синдром гипергидратации закономерно развивается в период анурии. Он возникает вследствие несоответствия объемов поступления воды и выведения ее. Гипергидратации способствуют образование большого количества эндогенной воды, введение раствора глюкозы и натрия хлорида с лечебной целью. В результате гипергидратации развиваются гиперволемия, отек интерстициальной ткани органов.

Синдромная терапия гипергидратации должна быть экстренной только при появлении клинических признаков отека легкого и отека мозга. В тех случаях, когда при гипергидратации возникают полостные и периферические отеки, необходима «выжидательная» тактика, которая включает максимально возможное ограничение водной нагрузки, увеличение потери жидкости через желудочно-кишечный тракт (с применением солевых слабительных, оказывающих осмотическое действие), и, при возможности, назначение салуретиков.

Лечение отека легких. Терапия отека легких включает комплекс мероприятий, направленных на решение двух основных задач: борьбы с гипоксией и ликвидации отека. Борьбу с гипоксией осуществляют на основе общих принципов респираторной терапии. Применяют пеногасители — проводят ингаляцию газовой смеси, содержащей пары 33%-го раствора этилового спирта, налитого в количестве 100 мл в увлажнитель или аппарат Боброва. Хороший противовспенивающий эффект оказывает кремнийорганический полимер антифомсилан, 10%-й раствор которого наливают в ингалятор или аппарат Боброва. Парами препарата дают дышать через маску в течение 15 мин. Эффект антифомсилана наступает через 3—4 мин, в то время как от ингаляции этилового спирта — через 20—30 мин.

Обязательно проведение оксигенотерапии, периодического отсасывания слизи и пены из верхних дыхательных путей. При прогрессировании гипоксии больного переводят на вспомогательное дыхание под постоянным положительным давлением по методике Грегори или с применением мешка Бауэра—Мартина. Величину давления подбирают по клиническому эффекту в пределах от +6 до +12 см вод. ст. Большое значение в лечении отека легких имеют ганглиолитики. Следует назначать также антигистаминные препараты, кальция глюконат, аскорбиновую кислоту, рутин. Показанием к переводу на ИВЛ является прогрессирующая гипоксия, не уменьшающаяся под влиянием других методов оксигенации, а также сочетающаяся с артериальной гипотензией.

Лечение отека головного мозга. Должно быть направлено на профилактику и ликвидацию гипоксии: поддержание свободной проходимости верхних дыхательных путей, оксигенотерапию, при глубокой коме — искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Большое значение имеет выбор режима ИВЛ — показана умеренная гипервентиляция со снижением P_{CO_2} крови не более чем до 30—28 мм рт. ст. Окончательно подход к терапии зависит от стадии неврологических расстройств.

При клеточном отеке — набухании головного мозга, который сопровождается глубокой среднеточковой комой, основным моментом лечения является ликвидация энергодефицита. Назначают 20%-й раствор глюкозы с эуфиллином, при отсутствии гиперкалиемии — панангин. Положительный результат дает гипотермия в пределах 29—30° С. Наиболее простым способом охлаждения является обкладывание головы пузырями со льдом. Охлаждение также может быть достигнуто с помощью аппарата для проведения краниocereбральной гипотермии «Холод».

Особо следует остановиться на *лечении судорожного синдрома* как наиболее частого и грозного осложнения анурии. Его развитие обусловлено в основном гипергидратацией с отеком мозга или нарушением мозгового кровообращения на фоне гипертензионного синдрома. В более поздние сроки анурии в происхождении судорог может играть роль нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Судороги, обусловленные отеком мозга, чаще снимаются введением натрия оксидутирата (150 мг на 1 кг массы тела).

Коррекция метаболического ацидоза и назначение препаратов кальция — 2 мг/Дкг·ч) 10%-го раствора кальция глюконата (разовая доза) способствует ликвидации судорожного синдрома.

Нарушение мозгового кровообращения, как правило, сопровождается появлением очаговой симптоматики на фоне гипертензионного синдрома. Такое сочетание — плохой прогностический признак и является абсолютным показанием к диализной терапии. Оправдано назначение ганглиоблокаторов (пентамин, бензогексоний) и препаратов, улучшающих мозговой кровоток (пирацетам, кавинтон). В исключительных случаях возможно кровопускание в объеме 5—7 мл крови на 1 кг массы тела.

Гипертензионный синдром. Может быть обусловлен не только гипергидратацией. Его сохранение при отсутствии судорог, как правило, указывает на его ренальное происхождение. В этих случаях консервативная терапия (эуфиллин, папаверин, дибазол) неэффективна.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Прогноз различных по своему генезу нефропатий определяется степенью нарушения почечных функций и возможностью их восстановления. Выявление ранних признаков хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей необходимо не только для своевременной кон-

сервативной терапии, но и своевременного использования экстракорпоральных методов лечения, к которым относятся перитонеальный диализ, гемодиализ, гемофильтрация, плазмаферез и гемоперфузия.

В последние десятилетия отмечается увеличение частоты возникновения врожденных и наследственных заболеваний почек у детей, имеющих нередко прогрессирующее течение с развитием ХПН. Формирование хронической почечной недостаточности при этих заболеваниях существенно отличается от ХПН, обусловленной приобретенными нефропатиями. Недостаточное знание ранних симптомов ХПН, факторов риска ее развития определяет позднюю диагностику нарушений функций почек, что затрудняет применение эффективных методов лечения.

Различные по своему генезу заболевания почек, имеющие длительное течение, могут сопровождаться стойким или преходящим нарушением функций почек. Возможность их восстановления определяет сохранность гомеостаза и прогноз заболевания. Переход нарушений почечных функций в их недостаточность обуславливает развитие различных клинических и биохимических синдромов, объединяемых понятием «хроническая почечная недостаточность».

ХПН — это постепенно развивающееся патологическое состояние организма, обусловленное нарушением гомеостатических функций почек вследствие прогрессирующего течения заболеваний мочевой системы.

Понятие ХПН — не нозологическое, ибо болезни ХПН не существуют. Термин ХПН означает клинико-лабораторный симптомокомплекс, обусловленный накоплением в организме продуктов азотистого обмена, нарушением равновесия кислот и оснований, развитием анемии, остеопатии, гипертензии и изменений в различных внутренних органах. ХПН является исходом различных по этиологии и патогенезу заболеваний почек.

На IV Европейском совещании педиатров-нефрологов (Дублин, 1971) предложено считать ХПН таким состоянием, когда в течение более 3 месяцев клубочковая фильтрация остается сниженной до 20 мл/мин на 1,73 кв. м, креатинин крови превышает 0,176 ммоль/л (2 мг%), а уровень мочевины в крови становится более 8,8 ммоль/л (35 мг%).

Несколько позже указанные критерии были пересмотрены и в настоящее время чаще пользуются следующими признаками ХПН:

- 1) уровень СКФ — менее 30 мл/мин на 1,73 кв. м;
- 2) уровень креатинина в сыворотке крови:
 - до 3 лет — выше 0,120 ммоль/л;
 - 3—10 лет — выше 0,150 ммоль/л;
 - 10—16 лет — выше 0,180 ммоль/л;
- 3) продолжительность азотемии и снижение СКФ — более 6 месяцев.

Это определение касается тех случаев почечной недостаточности, когда наблюдается тотальное повреждение нефрона с падением фильтрационной функции. При этом предполагается прекращение функционирования почечной паренхимы более чем на 60%. Подобная характеристика не распространяется на варианты почечной недостаточности, которые могут быть связаны с первичным преимущественным повреж-

дением тубулярных почечных функций, когда гломерулярная фильтрация снижается нерезко.

Существуют различия в формировании хронической почечной недостаточности при врожденных, наследственных и приобретенных заболеваниях почек у детей, знание которых необходимо врачу (педиатру, нефрологу, урологу) для правильного определения тактики лечения больного и его этапного наблюдения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Частота развития ХПН у детей, по данным ЕДТА, различна в отдельных странах Европы. В среднем ежегодно регистрируется 1,3 больных с ХПН детского возраста на 1 млн общей популяции.

Наибольшее число больных с ХПН в год наблюдается в Ирландии (9), Бельгии (6), Чехии (6). При этом причины развития ХПН в разных странах различны. В странах Европы, в т.ч. в России, более чем у 33% больных ХПН является следствием гломерулонефрита. В США и Болгарии 42—47% случаев развития ХПН обусловлено обструктивным пиелонефритом. В Финляндии и Швеции наиболее частой причиной развития ХПН является врожденный и нефротический синдром (57%) и дисплазия почечной ткани (33%). Если суммировать все врожденные и наследственные нефропатии, приводящие к ХПН, то они составят более 65%.

ЭТИОЛОГИЯ. Причиной развития ХПН могут быть различные хронически протекающие заболевания почек и мочевых путей врожденного, наследственного и приобретенного характера:

1) первичные поражения клубочкового аппарата почек (гломерулонефрит);

2) системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, узелковый периартерит, склеродермия);

3) хронический интерстициальный нефрит, пиелонефрит, реже — туберкулез почек и мочевых путей;

4) заболевания почек обменного генеза (амилоидоз, оксалурия и оксалоз, цистинурия, первичный гиперпаратиреозидизм и др.);

5) сосудистые заболевания (стеноз почечных артерий, дисплазия сосудов почек, эссенциальная артериальная гипертензия);

6) первичные поражения канальцев (тубулопатии, хроническая гиперкальциемия, синдром Фанкони и его варианты, отравления лекарственными препаратами, тяжелыми металлами: кадмием, свинцом, ртутью, ураном и др.);

7) обструктивные заболевания верхних (камни, опухоли, забрюшинный фиброз) и нижних (аномалии шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, стриктура уретры) мочевых путей, осложненные хроническим пиелонефритом;

8) наследственный нефрит.

Клинические наблюдения показали, что развитие ХПН в первые 3 года жизни ребенка может наблюдаться при тяжелых анатомических аномалиях мочевых путей, осложненных пиелонефритом, при врожденном и семейном нефротическом синдроме, дисплазиях почечной ткани,

первичной гипероксалурии и тубулопатиях. Следует отметить, что при врожденных и наследственных нефропатиях почечная недостаточность обычно развивается медленно, по тубулярному типу, когда снижение канальцевых функций почек долгое время может быть изолированным и превалировать над гломерулярными нарушениями.

У детей старшего возраста (после 10 лет) причиной развития ХПН чаще служат приобретенные заболевания почек (гломерулонефрит, поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани, болезни Шенлейна—Геноха, туберкулезе, сахарном диабете), протекающие с преимущественным нарушением фильтрационной функции почек. У детей старшего школьного возраста ХПН может быть следствием наследственного нефрита, нефронофтиза Фанкони, олигофрении, протекающих длительное время латентно. Ретроспективный анализ течения различных нефропатий у детей позволил выделить группы риска, т.е. контингенты детей, наиболее угрожаемые в плане развития ХПН. К ним относятся дети:

- 1) с почечным дизэмбриогенезом, особенно в сочетании с анатомическими аномалиями и дизметаболическими расстройствами;
- 2) с тяжелыми обструктивными уropатиями, осложненными рецидивирующим пиелонефритом;
- 3) со сложными тубулопатиями;
- 4) с наследственным нефритом (особенно мальчики);
- 5) со склерозирующими вариантами гломерулонефрита.

Факторами риска развития ХПН у детей могут явиться:

- 1) торпидный, прогрессивный характер течения нефропатий;
- 2) раннее снижение почечных функций, преимущественно по тубулярному типу;
- 3) признаки тканевого дизэмбриогенеза, особенно в сочетании с анатомическими аномалиями, дизметаболическими нарушениями и гипотоническим состоянием;
- 4) отсутствие эффекта от адекватной патогенетической терапии.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В зависимости от характера развития выделяют парциальную и тотальную ХПН. Тотальная ХПН формируется у больных с приобретенными заболеваниями почек и характеризуется повреждением функций всех элементов нефрона. Парциальная (чаще — тубулярная) ХПН характерна для врожденных и наследственных заболеваний почек и проявляется нарушением отдельных функций нефрона. В терминальный период парциальная (тубулярная) почечная недостаточность может катастрофически быстро переходить в тотальную ХПН.

В течении нефропатий происходит эволюция нарушений функционального состояния почек, последовательность развития которых различна при врожденных, наследственных и приобретенных заболеваниях. Единой классификации ХПН у детей нет. Можно использовать в качестве рабочей классификации характеристику функций почек (табл. 112), предложенную М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтищевым (1982). Однако она пригодна при возможности определения циркадных ритмов и проведения нагрузочных проб. Более простой в практической работе представляется

Нарушение функции почек у детей

Степень нарушения	Тип преимущественного нарушения (М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев, 1982)		Эквиваленты	
	клубочковый*	канальцевый**	М.Я. Студеникин с соавт. (1976)	Н.А. Лопаткин (1982)
ПНО	Изменения функций не определяются		Сохранная функция почек	—
ПН1	Нарушение циркадного ритма (дизритмия)			
	фильтрации	отдельных канальцевых функций (осмотическая плотность, аммиониогенез, асимметрия ренограмм)	Нарушение функции почек	—
ПН2а	Компенсированные (выявленные с нагрузочными пробами) и субкомпенсированные нарушения			
	фильтрации, концентрации и др.	отдельных канальцевых функций	Нарушение функции почек	Латентная фаза ХПН
ПН2б	Декомпенсированные нарушения			
	фильтрации и канальцевых функций	канальцевых функций, снижение фильтрации	ХПН	Компенсированная стадия ХПН
ПН3	тотальная (ХПН)	чаще — парциальная с нарушением гомеостаза	ХПН	Интермиттирующая ХПН Терминальная стадия ХПН

Примечание. ПН — парциальные нарушения;

* гломерулонефрит;

** пиелонефрит, тубулопатии, дисплазии

классификация Н.А. Лопаткина (1982) или С.И. Рябова (1980), хотя последняя содержит определенные неточности и условные границы стадий ХПН. Согласно классификации М.С. Игнатовой ранние изменения деятельности почек выражаются лишь в нарушении отдельных их функций. Наиболее легкими расстройствами функций почек являются признаки ограничения их адаптационной способности, определяемые с помощью нагрузочных проб. Самым доступным для диагностики дизритмии является выявление стойкого нарушения суточного ритма водовыделения по

пробе Зимницкого (никтурия). Реже исследуются нарушения суточного ритма фильтрации (по клиренсу креатинина), осморегуляции, экскреции, титруемых кислот, аммиака и т.д. Описанные выше функциональные расстройства характеризуют парциальные нарушения ПН1.

Основными типами парциальных нарушений функции почек являются компенсированная клубочковая и канальцевая недостаточность, которые приводят к расстройству гомеостаза (ПН2а). Данные нарушения могут носить как изолированный, так и сочетанный характер и выявляться с помощью нагрузочных проб (водная, белковая, сухоядение).

Прогрессирование почечного заболевания приводит к декомпенсации почечных функций (ПН2б), сопровождающейся изменением постоянства внутренней среды организма. Однако содержание креатинина и мочевины в крови может сохраняться нормальным. Суточный диурез обычно увеличен по сравнению с возрастной нормой, иногда до 2—3 л в связи с нарушением канальцевой реабсорбции. Клубочковая фильтрация снижена до 30—40 мл/мин (0,5—0,67 мл/с). Осмолярность мочи стойко снижена, может периодически наблюдаться увеличение экскреции с мочой натрия. Терминальная стадия ХПН обозначается ПН3.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Выраженность основных клинических симптомов определяется не только особенностями ХПН, зависящими от характера почечного процесса, вызвавшего ее развитие, но и стадией почечной недостаточности (*табл. 113*).

Основные клинические симптомы ХПН определяются нарушением водно-электролитного баланса, уровня гипертензии, состоянием сердечно-сосудистой, периферической и центральной нервной систем, характером поражения костей, желудочно-кишечного тракта, системы кровотока (*табл. 113*).

Задержка роста наиболее часто наблюдается при врожденных и наследственных нефропатиях. В этих случаях отставание физического развития происходит тем быстрее, чем раньше развивается заболевание почек. Видимо, поэтому низкорослость, гипостатура определяются чаще при дисплазии почечной ткани, семейных нефропатиях, наследственном нефрите, тубулопатиях, обструктивном пиелонефрите, не сопровождаясь в начальных стадиях ХПН остеодистрофией. Отмечено, что нарушение роста более выражено при развитии ХПН в раннем детском возрасте. Отставание роста в условиях формирования ХПН сочетается с дефицитом массы тела ребенка, снижением тургора кожи, мышечного тонуса, истончением подкожной жировой клетчатки, запаздыванием у детей раннего возраста статических функций.

Приобретенные нефропатии сопровождаются задержкой роста при длительном, прогрессирующем формировании ХПН. Развитие ХПН после периода полового созревания мало отражается на физическом развитии ребенка. Однако у этих больных определяется половой инфантилизм.

Наряду с задержкой физического развития отмечается обеднение эмоциональной сферы ребенка, появление неадекватных обстановке поведенческих реакций. Излишняя раздражительность, плаксивость, агрессивность

Признаки ХПН и причины их развития

Признаки ХПН	Причины развития
Задержка роста и развития	Дефицит белка, калорий, витаминов (в т.ч. витамина D), ацидоз, азотемия
Астения, психоневрогенные расстройства	Азотемия, дефицит калоража, анемия, гипоксия, гипертензия
Белковый дефицит (гипопротеинемия, падение тургора)	Усиленный катаболизм, нарушение усвоения белка тканей, уменьшение мышечной массы
Гипертензия	Повышенная продукция ренина, нарушения водно-электролитного баланса
Отеки	Протеинурия, гиповолемия, гипопротеинемия, «безбелковые отеки»
Анемия	Дефицит белка, железа, эритропоэтинов
Геморрагический синдром	Увеличение времени кровотечения под влиянием мочевины, изменение свойств тромбоцитов из-за накопления в крови гуанидин-янтарной кислоты
Остеодистрофия	Нарушение продукции активных метаболитов витамина D, дефицит кальция, гиперпаратиреоидизм
Азотемия	Задержка азотистых метаболитов в крови из-за снижения фильтрации, усиленный катаболизм, нарушение толерантности к обычному белковому рациону
Гиперкалиемия	Нарушение фильтрации, усиленный катаболизм, ацидоз
Гипонатриемия	Нарушение внутрисочечного транспорта натрия
Гипостенурия	Поражение мозгового вещества почек,
ДВС-синдром	Нарушение тромбообразования, реологических свойств крови
Ацидоз	Нарушение фильтрации, аммионоацидогенеза
Иммунодефицитное состояние	Белковый дефицит, гормональный дисбаланс, индуцированное токсинами нарушение иммуногенеза

у детей с ХПН нередко рассматриваются взрослыми как признак плохого воспитания, что влечет за собой неоправданные наказания и усугубление конфликта ребенка с окружающими. Бледность кожных покровов — одно из самых типичных, но не ранних признаков ХПН. Бледность кожи обусловлена проявлением не только анемии, но и интоксикации. В начальных

стадиях ХПН появляется сухость, а затем шелушение и зуд кожи. Она становится дряблой, с желтоватым оттенком.

В терминальной стадии у детей отмечается характерный желтовато-землистый цвет кожи и геморрагическая сыпь на туловище и конечностях. Типичным симптомом ХПН является бледная, голубоватая окраска склер. В процессе прогрессирования ХПН могут отмечаться изменения ногтей в виде лейконихий (белые пятна или линии внутри ногтя), локальных утолщений, появляется их ломкость.

В компенсаторно-приспособительных процессах у больных с ХПН большую роль играет не только кожа, но и потовые железы. Особое значение при этом имеют апокринные железы, расположенные на волосяном покрове тела (голова, подмышечные впадины, кожа нижней части живота, паховой области и промежности). Для начальных стадий ХПН характерно усиление потоотделения и секреторной функции апокринных желез. В этот период пот может приобрести характерный золотисто-желтый цвет. Усиление потливости ребенка, изменение запаха пота, появление зуда в области промежности, ануса может определяться уже в ранние стадии ХПН. Уменьшение или отсутствие потоотделения обычно сочетается с дистрофическими изменениями кожи в терминальной фазе ХПН. По мере ее прогрессирования отмечается изменение цвета волос, их повышенная ломкость, усиленное выпадение. При ХПН наряду с указанными симптомами может появляться «уремическая седина», когда на поверхности волос адсорбируется мочевины.

В процессе развития ХПН изменяется состояние слизистых и функция слюнных желез. Сначала развивается сухость слизистых полости рта, гортани, верхней поверхности языка, тогда как нижняя его сторона остается влажной. Появление неприятного вкуса во рту, сухость или гиперсаливация отражают более выраженное нарушение функций почек с транзиторным или стойким повышением продуктов азотистого обмена в крови. Появление у детей с длительно текущей ХПН быстрой утомляемости связано в определенной степени с развитием мышечной гипотонии. В декомпенсированной стадии ХПН могут возникать подергивания отдельных групп мышц, а также тонические судороги.

Поражение костей клинически проявляется скованностью движений и болями в голенях, пояснице, крестцовой области. Нередко отмечают боли в костях и суставах, особенно в ночное время. Ранние изменения в костной ткани развиваются до клинической манифестации ХПН. При этом не выявлено четкой зависимости между степенью выраженности ХПН и тяжестью остеодистрофии. Существует мнение, что «костная» боль не является ведущим симптомом почечной остеопатии. Во многих случаях она может быть следствием расстройства функций двигательной системы (изменение статики, суставов, мышц, связочного аппарата). В этих случаях рентгенологически не определяются нарушения костной ткани.

У детей чаще, чем у взрослых, обнаруживаются поражения костей типа остеомалации и остеоклазии. Остеосклероз при ХПН характеризуется слиянием трабекул и рано выявляется при рентгенологическом исследовании позвонков, где эти признаки чаще всего выражены.

Несомненно, важны исследования, показавшие, что при проведении заместительной терапии в виде регулярного перитонеального диализа отмечается уменьшение остеоодистрофии. Правда, для поддержания уровня 25-(ОН)-D₃ в крови необходимо регулярное использование витамина D.

Медленно прогрессирующая ХПН сопровождается отрицательным балансом кальция и азотемией, может приводить у детей старшего возраста к воспалению суставов в силу накопления в синовиальной жидкости мочевой кислоты и ее солей.

Одним из наиболее характерных клинических признаков ХПН являются гипертония и нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Правда, необходимо иметь в виду, что в некоторых случаях гломерулонефрита поражение сердечно-сосудистой системы связано с основным заболеванием. В начальных стадиях ХПН наряду с транзиторной гипертензией может определяться тахикардия, систолический шум в верхушке сердца и во втором межреберье слева. Позднее появляется расширение левой границы сердца, ритм галопа, функциональный диастолический шум на аорте. На ЭКГ регистрируются дистрофические и электролитные нарушения в миокарде. На глазном дне выявляется сужение артерий, расширение и извитость вен, геморрагии и отек. Раньше этих изменений вне зависимости от стадии ХПН определяются нарушения в системе микроциркуляции и бульбарной конъюнктиве, которые характеризуются обеднением капиллярной сети, нарушением артериоловеноулярных соотношений, агрегацией эритроцитов, замедлением, неравномерностью и прерывистостью кровотока. Реже выявляются аневризмы артериол, венул и сладж-феномен. Сердечная недостаточность и уремический перикардит развиваются при ХПН почти у половины больных. Серия параллельных рентгенологических и эхокардиографических исследований показала преимущества последних для своевременной диагностики выпота в перикард. Этот метод рекомендуется как наименее инвазивный и более информативный при наблюдении за больными с ХПН при проведении хронического гемодиализа.

При различных стадиях ХПН выявляются изменения легочной вентиляции и газообмена. Характерными признаками являются гипервентиляция, уменьшение легочного объема и диффузионной способности легких, снижение энергетических резервов дыхательных мышц. При различных стадиях ХПН у больных гломерулонефритом с помощью сцинтиграфии удастся определить нарушение легочного кровообращения и функции внешнего дыхания, что свидетельствует о гипертензии в малом круге кровообращения и недостаточности дыхания. При этом не установлено строгой зависимости указанных нарушений от степени азотемии. В зависимости от выраженности ацидоза, состояния левого желудочка сердца и степени гипергидратации клинически выявляется одышка, жесткое дыхание, влажные хрипы. Перкуторно может определяться «мозаичность», характеризующаяся наличием участков укорочения и тимпанического оттенка звука. Рентгенологически изменения в легких проявляются наличием «мягких» теней в прикорневых зонах, усилением

легочного рисунка, иногда — признаками гидроторакса. Хроническая гипоксия, наблюдаемая у больных с ХПН, может приводить к изменению ногтевых фаланг пальцев рук. У больных с ХПН отмечается определенная адаптация к гипоксии, обусловленная увеличением содержания 2,3-ДФГ (дифосфоглицериновой кислоты) и развивающимся ацидозом.

Клиническая симптоматика ХПН обусловлена нарушением не только функций почек, но и других органов и систем. Существует представление, что при повреждении одного органа происходит повышенная компенсаторная активность других органов. При ХПН участие в патологическом процессе печени, желудочно-кишечного тракта, слюнных желез, кожи, легких, ретикулоэндотелиальной системы обеспечивает более или менее длительную компенсацию гомеостатического равновесия в организме больного. Наиболее существенное значение при этом имеют печеночно-почечные взаимоотношения. В начальных стадиях ХПН происходит викарная гиперфункция печеночных клеток, которая затем сменяется их дисфункцией. Установлено, что у половины больных с ХПН, обусловленной пиелонефритом, происходит снижение белково-синтетической, антиоксической, протромбинообразовательной, ферментативной функций печени по мере прогрессирования почечной недостаточности. Наряду с этим в компенсированной стадии ХПН отмечается усиление антиоксичной деятельности печени, которая угнетается в период декомпенсации процесса. Участие печени в сохранении гомеостатического равновесия при ХПН может проявляться на ранних ее стадиях усилением желчевыделения, транзиторным увеличением размеров печени, признаками дискинезии желчевыводящих путей. По мере прогрессирования ХПН наступает стойкая гепатомегалия, увеличение плотности печени. В дуоденальном содержимом повышается содержание мочевины и креатинина.

Наряду с диспептическими жалобами в процессе развития ХПН появляются и другие симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. Определяется постоянная обложенность языка, тяжесть и болезненность в подложечной области, явления дуоденита, гастроэнтероколита. При ХПН у детей могут развиваться язвенные изменения желудка, кишечника, кишечные кровотечения, диарея, псевдоперитонит. По мере удлинения жизни больных с ХПН все острее становятся гастроэнтерологические проблемы в нефрологии.

Изменения нервной системы у детей с ХПН носят разнообразный характер в зависимости от преморбидного состояния и характера компенсации почечных функций. Наряду с синдромом астении могут определяться симптомы локального поражения нервной системы в виде симметричной сенсорной полиневропатии, нистагма, симптома Кернига, повышения сухожильных рефлексов. Значительно реже в терминальной стадии ХПН обнаруживаются парестезии, мышечная слабость, судороги. Электрофизиологические исследования выявляют замедление проводимости двигательных и чувствительных нервов. Полиневрит может определять боли в пояснице, голенях и стопах, особенно выраженные в ночное время.

В настоящее время необходимо дифференцировать энцефалопатию, связанную с ХПН как таковой, от энцефалопатии, развивающейся у больных, которым проводится заместительная терапия по поводу ХПН. Причины энцефалопатии, зависящей от ХПН как таковой, требуют дальнейшего изучения.

Одним из ранних и постоянных клинических проявлений ХПН является нормохромная анемия. Снижение общего числа эритроцитов и гемоглобина сочетается с увеличением процента «старых» эритроцитов, обладающих сниженной способностью к деформации в силу повышенного содержания в них сфингомиелина. По мере прогрессирования ХПН нарушения в содержании фосфолипидов в эритроцитах становится более выраженным.

Уже в начальных стадиях ХПН обнаруживается нарушение метаболизма внутриклеточных пулов железа, замедляется скорость синтеза гемоглобина. Наряду с этим происходит преждевременное внутрикостное разрушение молодых эритроидных клеток, особенно нормобластов. При прогрессировании ХПН значительно повышаются запасы негемового железа.

Наряду с изменениями показателей периферической крови нарушается свертываемость крови, увеличивается время кровотечения, снижается уровень фибриногена, тромбоцитов и их адгезивные свойства. По мере нарастания уремии усиливается фибрилиз, повышается в крови содержание свободного гепарина и снижается уровень прокоагулянтов. Указанные изменения клинически проявляются носовыми кровотечениями, кожными геморрагиями, желудочным и кишечным кровотечением, которые обнаруживаются обычно в терминальной стадии ХПН.

В терминальной стадии ХПН отмечается развитие ДВС-синдрома, который в зависимости от выраженности в различных органах дает различные клинические проявления. В этот период трудно дифференцировать анурию вследствие ДВС-синдрома или нефросклероза.

В процессе развития ХПН наблюдаются патологические сдвиги в обмене воды и электролитов (калий, натрий, кальций, фосфор, магний и др.), которые определяют выраженность ряда клинических симптомов. Клиническая картина нарушения водно-электролитного обмена у детей не всегда зависит от абсолютного количества воды и электролитов в организме больного. Она может определяться соотношением скорости поступления солей и воды с пищей и их выведением. Полиурия при недостаточном поступлении жидкости может сопровождаться жаждой, артериальной гипотонией, сухостью кожи, повышением уровня гемоглобина в крови, сгущением крови, что свидетельствует о внеклеточной дегидратации, которая у детей раннего возраста может привести к летальному исходу даже при невысокой азотемии. Дети жалуются на усталость, недомогание. Уровень хлора и натрия в плазме бывает нормальным или умеренно сниженным, нарастает содержание мочевины. При нарастании дегидратации с развитием клеточного обезвоживания появляются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, органов дыхания, ухудшается общее состояние. Жажда сопровождается сухостью верхней и нижней поверхности языка и слизистой

рта, уменьшением саливации, появляется запор, сонливость, мышечные подергивания, лейкоцитоз и нейтрофилоз, повышается температура тела, изменяется настроение больного.

У больных с ХПН, у которых наблюдается потеря натрия с мочой, постепенно возникает клеточная гипергидратация, которая чаще встречается при канальцевой недостаточности. При этом отмечается астеническое состояние больных, которое сопровождается мышечной усталостью, артериальной гипотонией, гипотермией, уменьшением диуреза. Жажда отсутствует, развивается анорексия, тошнота, рвота. Язык влажный, обложенный. Появляются боли в мышцах, суставах, головная боль. Иногда наблюдаются мышечные подергивания и судороги. Отмечается снижение осмотического давления и содержания натрия в плазме крови. Необходимо отметить, что изолированные нарушения гидратации внеклеточного или внутриклеточного сектора обнаруживаются редко. Более характерно их сочетание. В период полиурии внеклеточная дегидратация сопровождается гипергидратацией клеток, а гипергидратация внеклеточного сектора — обезвоживанием клеток. При нарушении водовыделительной функции почек развивается общая гипергидратация. Клинически у больных определяются отеки, одышка, явления нарастающей сердечной недостаточности. Отеки у таких больных сопровождаются задержкой натрия в организме.

В начальных стадиях ХПН количество калия в сыворотке крови снижено или нормальное. Однако содержание калия в плазме не отражает его уровень в организме. Гиперкалиемия может сочетаться с внутриклеточным повышением калия. Развитие ацидоза усугубляет недостаток калия в организме. Клинически гиперкалиемия сопровождается вялостью, мышечной слабостью, снижением рефлексов. Развивается гипотония желудка, отмечается расширение границ сердца, снижение артериального давления, особенно диастолического. Самыми ранними проявлениями гипокалиемии бывают изменения на электрокардиограмме, которые характеризуются снижением сегмента ST и амплитуды зубца T.

Необходимо отметить, что изолированная гипокалиемия при ХПН практически не встречается. Она обычно сочетается с другими гуморальными нарушениями, которые изменяют выраженность клинических признаков гипокалиемии. Однако при врожденных и наследственных заболеваниях почек гипокалиемия нередко сохраняется и в поздних стадиях ХПН. Развитие гиперкалиемии проявляется тошнотой, болями в языке, конечностях, животе, спутанным сознанием, вялыми восходящими параличами. На ЭКГ увеличивается высота зубца T и ширина его основания. Гиперкалиемия (свыше 6 ммоль/л), наблюдаемая в терминальной стадии ХПН, сопровождается парестезией, металлическим привкусом во рту, апатией, тахикардией, аритмией, остановкой сердца в фазе систолы. Гиперкалиемия при ХПН практически не бывает изолированной. Она сочетается с гипокальциемией, нарушением равновесия кислот и оснований, гиперсульфатемией, повышением содержания фосфора и магния в крови.

В настоящее время специально обращают внимание на факторы, контролирующие выделение магния из организма. К ним относятся уровень клубочковой фильтрации, объем экстрацеллюлярной жидкости, гипер- и

гипомагниемия, истощение содержания фосфатов в организме, гиперкальциемия, функциональная активность паратиреоидных желез.

Гипермагниемия сопровождается синусовой брадикардией и нарушением предсердно-желудочковой проводимости. Существует представление, что повышение содержания магния в крови до 3,5 мэкв/л не сопровождается клиническими признаками. Однако этот вопрос в настоящее время пересматривается. Гипо- или гиперхлоремия может наблюдаться в различные периоды ХПН и зависит от характера нефропатии, лежащей в основе почечной недостаточности. Однако специфических клинических признаков, возникающих из-за нарушения уровня хлора в крови, обычно установить не удастся. Ацидоз при ХПН не бывает изолированным. Обычно он сопровождается нарушением метаболизма калия. Под воздействием ацидоза учащается дыхание, развивается гипервентиляция, изменяется реакция мочи. Ацидоз наиболее выражен у детей младшего возраста, особенно при ХПН, обусловленной тубулопатиями и нефрофтизом.

У большинства больных уже в начальных стадиях ХПН при нормальном общем уровне кальция в крови отмечается снижение на 14% и более его активной фракции, что сопровождается ухудшением клинического состояния больных.

Нарушение баланса между кальцием и фосфором сопровождается развитием остеопатии, кальцификации мягких тканей. Гипокальциемия в декомпенсированной стадии ХПН может приводить к нервно-мышечным расстройствам. Появляются парестезии, мышечные подергивания, тремор пальцев рук, периодически возникает рвота, на ЭКГ отмечается удлинение отрезка QT и ST без изменений зубца Т, нарушение желудочковой реполяризации. Экскреция кальция с калом повышается, с мочой — уменьшается. Отмечается определенная зависимость между степенью гиперфосфатемии, гипокальциемии и тяжестью течения ХПН.

В результате нарушения гомеостатических функций почек происходят вторичные изменения различных эндокринных желез, усугубляющих электролитные и другие обменные сдвиги в организме. У больных с ХПН отмечается повышение функции парашитовидных желез, гиперплазия эозинофильных клеток передней доли гипофиза, дисфункция коры надпочечников, которая характеризуется гиперальдостеронизмом и различной степенью гипокортицизма.

Наряду с нарушением гомеостатических функций почек на разных стадиях ХПН у больных выявляется снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета, обуславливающее присоединение бактериальных осложнений. Наиболее часто у детей с ХПН определяется снижение количества и функциональной активности В- и Т-лимфоцитов, угнетение их пролиферативной функции. Отмечается снижение уровня иммуноглобулинов А, G и повышение уровня иммуноглобулинов М. Изменения гуморального иммунитета характеризуются также снижением C3-комплемента, резким повышением фракции C4, титров гетерофильных антител. Наряду с этим отмечено торможение миграции лейкоцитов под влиянием почечного антигена.

Таким образом, клиническая симптоматика **ХПН** и ее лабораторная диагностика у детей характеризуются большим разнообразием уже на ранних стадиях нарушения деятельности почек. Определение различных стадий **ХПН** основывается не только на клинических признаках болезни, но и показателях креатинина, мочевины, мочевой кислоты в крови, данных водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, состояния концентрационной и секреторной функций почек.

Диагностика **ХПН** основывается на правильном анализе анамнеза жизни и заболевания, жалобах больного, клинических симптомах и последовательности их развития. Решающее значение имеют лабораторные исследования, позволяющие установить характерные для **ХПН** нарушения гомеостаза.

Диагностика ранних стадий **ХПН**, особенно развивающейся в связи с латентно текущими врожденными или наследственными нефропатиями, представляет определенные трудности. Поэтому особое значение приобретает правильно собранный анамнез, позволяющий выявить ряд признаков (тошноту, рвоту, жажду и т.д.), появление которых обычно не связывают с развитием **ХПН**. Общими ранними жалобами у больных с **ХПН** являются быстрая утомляемость, слабость, снижение аппетита, появление избирательного отношения к пище, головная боль, субфебрильная температура, жажда, полиурия. Жажда нарастает постепенно и побуждает детей выпивать до 2—3 литров жидкости, появляется ночное мочеиспускание (энурез).

При обнаружении у ребенка отставания в физическом развитии, специфической «почечной» бледности, сухой шелушащейся кожи, резкого снижения аппетита, появления тошноты, рвоты требуется тщательное нефрологическое исследование даже при отсутствии гипертензии и патологических изменений в моче. Это особенно относится к больным с наследственными и врожденными нефропатиями, при которых дети могут адаптироваться к постепенно нарастающим нарушениям гомеостаза, что определяет позднюю диагностику почечной недостаточности.

Для установления ранней стадии **ХПН** имеют значение лабораторные исследования, позволяющие обнаружить никтурию, полиурию, гипостенурию, нерезко выраженную нормохромную анемию, транзиторное повышение уровня калия, мочевины или креатинина в крови.

Стойкое увеличение экскреции с мочой натрия, калия, снижение функций ацидо- и аммонιοгенеза могут быть начальными признаками **ХПН** при врожденных и наследственных нефропатиях.

ЛЕЧЕНИЕ. Основными задачами лечения больных с **ХПН** являются:

- 1) стабилизация и предотвращение прогрессирования основного патологического процесса в почечной ткани, обуславливающего **ХПН**;
- 2) уменьшение функциональной нагрузки на почки;
- 3) медицинская и социальная реабилитация больных.

Лечение больных с **ХПН** должно включать в первую очередь организацию соответствующего двигательного режима и питания детей. Необходимо устранить все факторы, способствующие прогрессированию **ХПН** (физическая перегрузка, интеркуррентные заболевания, немотивирован-

ное применение нефротоксических лекарственных препаратов и т.д.). Особого внимания заслуживает контроль за регулярным гигиеническим уходом за кожей и полостью рта, мочеиспусканием и дефекацией.

Терапевтическая тактика предусматривает систематический контроль за динамикой основных синдромов ХПН и их коррекцию с целью замедлить наступление терминальной стадии заболевания. Для повышения эффективности лечебной программы целесообразно у каждого больного:

- определить активность основного заболевания и необходимость патогенетической терапии (иммунодепрессанты, антибактериальные препараты, оперативная коррекция пассажа мочи и т.д.);

- выявить особенности ХПН (тотальная, парциальная);

- установить стадию ХПН, определив в первую очередь состояние клубочковой фильтрации (клиренс креатинина), азотовыделительной функции почек (содержание креатинина, мочевины, средних молекул в крови).

В период снижения парциальных функций почек дети должны получать патогенетическую терапию основного заболевания, соответствующий режим и профилактику интеркуррентных заболеваний.

Основой терапии ХПН является применение лечебного питания, которое должно обеспечить «щажение» почек, коррекцию нарушений белкового, электролитного, липидного обмена и способствовать нормальному росту и развитию ребенка. Характер диеты определяется особенностями патологического процесса в почечной ткани (гломерулонефрит, оксалатная нефропатия или наследственный нефрит) и стадией ХПН. При этом необходим учет количества потребляемой жидкости, белка, электролитов (в основном калия и натрия) и калорий. Уменьшение количества белка в диете осуществляют по мере увеличения в крови продуктов азотистого обмена (мочевина, креатинин, остаточный азот). Существует диета с содержанием белка 1—1,5 г на 1 кг массы тела, которая применяется в начальных стадиях ХПН. При повышении креатинина в крови до 2—6 мг% (0,76—0,528 ммоль/л) используется диета с резким ограничением белка высокой биологической плотности (до 0,5—0,7 г на 1 кг массы) с добавлением эссенциальных аминокислот для предупреждения азотемии и ацидоза. Незаменимые аминокислоты должны составлять 60—70% от всего количества белка. При уменьшении в рационе количества белка пища должна быть высококалорийной (не менее 2500 ккал/сут). Еще большее ограничение количества белка осуществляется при выраженной азотемии (до 0,4—0,5 г на 1 кг массы) в течение 2—4 недель.

Обязательным в диете является правильное соотношение количества белка и калорий (на 1,8 г белка — 100 ккал), так как при малокалорийной пище белок не утилизируется, что способствует увеличению азотемии. Количество потребляемой жидкости должно быть на 10—15% выше диуреза. При полиурии дети могут принимать жидкость до 2—3 л/сут. При появлении отеков назначаются диуретики. При повышении содержания натрия в крови поступление его с пищей ограничивают под контролем АД (до 1,2—1,5 г хлорида натрия). Если у больного нет гипертензии, отеочного синдрома, сердечной недостаточности, количество соли в пище можно увеличить до 3—5 г/сут. Требуется контроль за содержани-

Основные признаки гипокалиемии и гиперкалиемии

Признаки	
Гипокалиемия	Гиперкалиемия
1) расширение границ сердца 2) тахикардия 3) снижение АД (больше диастолического) 4) эктопические аритмии на ЭКГ ST, 5) слабость, тошнота, рвота 6) вздутие живота (до пареза кишечника) 7) снижение сухожильных рефлексов	1) глухость тонов сердца (снижение тонуса) 2) брадикардия (повышение чувствительности миокарда к вагусу) 3) ЭКГ — высокий, острый зубец Т, снижение зубца Р 4) мерцание желудочков (снижение появления зубца И больше 1 мм) 5) слабость, снижение сухожильных рефлексов 6) боли в языке, мышцах рук, ног 7) парестезии (ощущение ползания «мурашек» у рта, на руках, ногах, «одеревенение» конечностей)
Необходимо: Введение хлорида калия внутривенно, прием внутрь 3,0—6,0 (медленно), панангина внутривенно, прием внутрь	Необходимо: 1. Глюкоза с инсулином внутривенно, прием внутрь 2. Глюконат кальция (10%-й) внутривенно 3. Натрий в виде бикарбоната 4. Магний в виде сернокислой магнезии 5. Глицерин 5,0—20,0 внутрь, 3—4 раза в день

ем калия в крови и его поступлением с пищей и лекарственными препаратами. Для жизни больного может быть опасна как гипер-, так и гипокалиемия. Их признаки представлены в таблице 114.

Прогрессирование ХПН сопровождается гиперфосфатемией и гипокальциемией, для чего требуется ограничение в пище количества молока и молочных продуктов. Назначают альмагель, карбонат и гидроокись алюминия в дозе 10—30 мг на 1 кг массы тела в сутки. Препараты кальция вводят в зависимости от его уровня в крови и степени снижения клиренса креатинина. При клубочковой фильтрации 10—20 мл/мин рекомендуют вводить до 1 г Ca^{2+} (1 г карбоната кальция содержит 0,4 г Ca^{2+} , хлорида кальция — 0,36 г, лактата кальция — 0,12 г, глюконата кальция — 0,08 г). Можно использовать кетостерол, содержащий незаменимые аминокислоты и кальций (50 мг в 1 таблетке). Соотношение в пище кальция и фосфора должно быть 1:1. Консервативная терапия ХПН основана на синдромном принципе.

Развитие дисбаланса фосфора и кальция сопровождается остеодистрофией, при которой требуется применение витамина D. При примене-

нии последнего у больных с ХПН требуется осторожность и индивидуальный подбор дозы. Первоначальная доза витамина D должна быть минимальной, применяться под контролем пробы Сулковича. Наиболее активным препаратом является 1,25-(ОН)₂-D₃. При его отсутствии используется эргокальциферол (витамин D₂) в дозе 2500—5000 ед/сут. При хорошей переносимости препарата и отсутствии достаточного эффекта через 2—3 недели доза D₂ может быть увеличена до 5000—10 000 ед/сут. Сохранение стойкой гиперкальциемии, признаков гиперпаратиреозидизма является показанием для назначения пропранолола.

Коррекция метаболического ацидоза осуществляется введением гидрокарбоната натрия, цитрата натрия, щелочных минеральных вод под контролем уровня в крови стандартных бикарбонатов, дефицита бикарбонатов. Необходимое количество питьевой соды вводится равномерно в течение дня в клизме, внутрь или внутривенно. Количество необходимого раствора рассчитывается по формуле:

$$C = 0,2 \cdot P \cdot BE,$$

где C — количество 8%-го раствора бикарбоната натрия, мл;

P — масса тела, кг;

BE — дефицит оснований, ммоль/л.

При гипертензионном синдроме требуется применение комплекса мероприятий, который включает диету с ограничением натрия, гипотензивные, диуретические средства и седативные препараты. Определяя терапевтическую тактику, необходимо учитывать выраженность гипертензии, ее длительность, состояние клубочковой фильтрации, наличие отека и синдрома и признаков сердечной недостаточности, так как резкое снижение артериального давления сопровождается падением почечного кровотока, фильтрационной функции почек и сердечными нарушениями. При умеренном повышении АД показано применение резерпина, раунатина, рауседела, которые улучшают почечный кровоток и оказывают седативное действие. Отсутствие эффекта от препаратов раувольфии является показанием для использования салуретиков (фуросемида, гипотиазида, урегита, бринальдикса и т.д.). При тяжелой гипертензии, не корригирующейся указанными средствами, требуется назначение гемитона (клофелина, клонидина), являющегося α-адреностимулятором и обеспечивающего кроме центрального действие снижения общего периферического сопротивления. Отмена препарата должна проводиться постепенно в течение 2—3 дней. В последние годы доказана эффективность при ХПН применения каптоприла — блокатора карбоксипептидазы.

При резистентной стойкой гипертензии осторожно прибегают к таким препаратам, как α-метилдопа (допегит, альдомет) и изобарин (исмелин, гуанитидин). Однако эти препараты могут способствовать ухудшению клубочковой фильтрации. При отсутствии эффекта от одного гипотензивного препарата прибегают к их комбинации (например, резерпин, клофелин, гипотиазид).

Анемия при ХПН имеет сложный генез и обусловлена в первую очередь снижением образования эритропоэтина в почках и повышенным содержанием азотистых продуктов обмена.

В связи с этим на ранних стадиях развития ХПН лечение анемии может ограничиваться диетотерапией, тогда как в стадии декомпенсации требуется применение препаратов тестостерона (5%-й пропионат или 20%-й энантат) по 1 мл каждые 3—4 дня в течение одного месяца. Гемотрансфузии (чаще эритромаcсы) дают кратковременный эффект. Препараты железа используются только при снижении уровня железа в крови.

По мере прогрессирования ХПН появляется геморрагический синдром и нарушение микроциркуляции, в связи с чем требуется дифференцированная терапия в зависимости от характера нарушений гемостаза и выраженности ДВС-синдрома. Наряду с коррекцией метаболического ацидоза необходимо восстановления объема циркулирующей жидкости и электролитных нарушений. В зависимости от стадии ДВС-синдрома используются различные комбинации препаратов: антикоагулянты (гепарин — 100—200 ед/кг), антиагреганты (реополиглюкин 10 мл на 1 кг массы тела, курантил — 3—5 мл на 1 кг массы тела, трентал, эуфиллин). Для возмещения дефицита антитромбина III, плазминогена вводят свежезамороженную плазму. При необходимости усилить фибринолитический потенциал назначают препараты никотиновой кислоты (теоникол, компламин, никошпан). Местный гемостаз осуществляется аппликациями с тромбином, гемостатической губкой, фибриновой пленкой. Прогрессирование геморрагического синдрома прогностически неблагоприятно.

Наряду с синдромной терапией больным с ХПН необходимо проводить мероприятия, предупреждающие сердечные, невралгические, инфекционные, желудочно-кишечные осложнения. С этой целью должен тщательно проводиться туалет кожи, слизистых, зубов. Назначают витамины В₁, В₂, В₆, биотин, лизоцим, интерферон, при необходимости — наименее нефротоксичные антибактериальные препараты, дозы которых уменьшают при снижении клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин. Для восстановления деятельности кишечника могут быть использованы сорбенты (энтеродез), кишечный диализ, препараты, восстанавливающие биоценоз кишечника (бификол, бифидумбактерин, колибактерин, ацидофильное молоко). При прогрессировании ХПН следует своевременно решить вопрос о проведении заместительной терапии и трансплантации почек.

В заключение необходимо отметить, что наблюдение детей с ХПН должно осуществляться на всех этапах преемственно, с использованием всего комплекса реабилитационных мероприятий. Организация преемственности лечения и диспансерного наблюдения обеспечивает правильный выбор соответствующего состоянию больного места лечения, плавное применение консервативных методов терапии ХПН в целях стабилизации функции почек и предотвращения прогрессирования ХПН.

Все дети с нефропатиями из групп риска должны постоянно наблюдаться нефрологом. При достижении уровня креатинина крови 2 мг% (0,35 ммоль/л) необходимы особенно тщательное проведение корригирующей терапии и контроль за степенью компенсации почечных функций. Эти мероприятия могут осуществляться в стационаре или местном

санатории. При уровне креатинина крови 5 мг% (0,44 ммоль/л) больной должен быть направлен в центр гемодиализа для подготовки к проведению диализа или трансплантации почки.

Для профилактики развития ХПН у детей требуется выполнение программы наблюдения за больными из групп риска, которая предусматривает:

- знание характера почечного заболевания и степени его активности для определения риска развития ХПН;
- индивидуальную программу наблюдения нефрологом детей из групп риска по ХПН;
- своевременный контроль за функцией почек у всех детей с заболеваниями почек;
- правильное ведение больных с заболеваниями почек в период интеркуррентных заболеваний;
- своевременный учет больных с различными вариантами ХПН для определения характера и времени проведения заместительной терапии.

Таким образом, в настоящее время появилась возможность эффективного лечения детей в стадии формирования ХПН путем преемственного этапного наблюдения. Проведение консервативной и заместительной терапии в различные периоды патологии почек с проявлениями почечной недостаточности позволило улучшить прогноз и существенно увеличить продолжительность жизни больных.

Глава 7

ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

АНЕМИИ

Под анемией понимают патологическое состояние организма, характеризующееся снижением содержания гемоглобина и уменьшением количества эритроцитов в единице объема крови.

Дословный перевод термина «анемия» означает «бескровие». В действительности же речь идет о малокровии. По своей сущности анемия может быть самостоятельным заболеванием, а также симптомом многих патологических состояний и заболеваний.

Общепринятой является предложенная М.П. Кончаловским (1915) патогенетическая классификация анемий. Согласно этой классификации, анемии делят на три основные группы: вследствие кровопотерь — постгеморрагические; вследствие нарушенного кровообразования — гипо- и апластические; вследствие повышенного кроворазрушения — гемолитические.

Однако, как указывает А.И. Воробьев (1985), классифицирование анемий на основе патогенеза и нозологическое классифицирование невозможно «с позиций научной строгости», поскольку каждую анемию нельзя вместить в рамки группы, к которой она принадлежит. Например, постгеморрагическая железодефицитная анемия относится и к группе анемий, связанных с кровопотерей; с нарушением кровообразования. И тем не менее, анемии делятся на основные группы с выделением их форм. Наиболее приемлемой является следующая классификация (рис. 89).

Эта классификация не является совершенной, однако оценка анемии с точки зрения выяснения механизма ее развития является решающей не только в понимании сущности патологического процесса, но и в построении плана ее лечения.

Кроме того, анемия может оцениваться по степени ее выраженности. По содержанию гемоглобина и эритроцитов различают легкую (I степени), средней тяжести (II степени) и тяжелую форму (III степени) анемии (табл. 115).

Таблица 115

Степень анемии	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$
I степень	110 — 90	3,5 — 3,0
II степень	90 — 70	3,0 — 2,5
III степень	< 70	< 2,5



Рис. 89. Классификация анемии в детском возрасте
(Л.И. Идельсон и соавторы, 1975; В.И. Калиничева, 1983, с изменениями)

Возможно разделение анемий по цветовому показателю: нормо-, гипо- и гиперхромная (табл. 116).

Таблица 116

Степень насыщения	Величина цветового показателя
Гипохромная	< 0,8
Нормохромная	0,9 - 1,0
Гиперхромная	> 1,1

Для оценки прогноза анемии существенное значение имеет оценка состояния костно-мозгового кроветворения. Различают регенераторные, гипер-, гипо- и арегенераторные анемии. Под регенераторными понимают такие виды малокровия, когда они компенсируются за счет собственных возможностей организма. Если же полная компенсация достигается в результате лечения, то исходное состояние эритропоэза рассматривается как гипорегенераторное. Под арегенераторным эритропоэзом понимают такое состояние, когда и в результате лечения невозможно достичь полной компенсации.

Указанные типы анемий различают по количеству ретикулоцитов в периферической крови (табл. 117).

Таблица 117

Характер регенерации	Количество ретикулоцитов, в %
Регенераторная	От 5 до 50
Гиперрегенераторная	> 50
Гипорегенераторная	< 5
Арегенераторная	0

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — это заболевание, при котором вследствие дефицита железа в организме происходят нарушения синтеза гемоглобина и трофические изменения в тканях.

Впервые ЖДА была описана Lange в 1554 г., а с 1660 года в ее лечении используется железо.

По данным ВОЗ, на земном шаре 700—800 млн человек страдают ЖДА или скрытым дефицитом железа. Дефицит железа регистрируется у 50—70% детей раннего возраста и у 10% детей старшего возраста.

Для того чтобы говорить о патогенезе и этиологии ЖДА, нужно коротко остановиться на обмене железа. Железо — один из основных по значению элементов в организме. Его содержание в среднем составляет 4—5 г. Больше всего железа содержит печень — 500—600 мг, затем мыш-

цы — 400—500 мг, костный мозг — 250—300 мг, селезенка, легкие, почки, сердце. Все железо в организме делится на две фракции: гемовое железо, т.е. железо, связанное с белком, и негемовое железо.

В зависимости от биологической роли железо подразделяется на несколько функционально самостоятельных фондов. Первый и основной фонд железа — это железо эритрона, на его долю приходится 60—70% всего железа, т.е. $2/3$. Примерно $1/3$ железа — это железо, входящее во второй запасной фонд. Несколько процентов железа приходится на следующих два фонда: третий — транспортный фонд, и четвертый — фонд тканевого, или клеточного, железа.

Железо, содержащееся в эритроне, — это железо циркулирующих эритроцитов и железо красных клеток костного мозга. Клетки, содержащие гранулы железа, называются сидероцитами и сидеробластами.

Следующий фонд — запасной фонд железа. В нем железо находится в двух основных формах — это ферритин и гемосидерин. Ферритин содержится практически во всех клетках организма, но наибольшее его количество имеется в печени, мышцах, а также в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС). Есть он и в плазме. Внимание исследователей в последнее время привлекает плазменный ферритин. Биологическая роль его до конца не ясна, но не вызывает сомнений факт, что он точно отражает запасы железа в организме. Гемосидерин — производное ферритина, он не растворим в воде, железо из него освобождается труднее, чем из ферритина. В основном при повышенных потребностях используется железо ферритина. Запасы железа могут быть, при необходимости, мобилизованы для нужд организма и предохраняют его от токсического действия свободно циркулирующего железа.

Транспортный фонд — железо плазмы, где оно связано с белками-переносчиками. Концентрация железа в плазме составляет 10—30 мкмоль/л и зависит от процесса разрушения эритроцитов, состояния запасного фонда и освобождения железа из депо, а также эффективности всасывания железа из желудочно-кишечного тракта. Основным источником железа плазмы являются разрушенные эритроциты. Ежедневно в плазму указанными путями поступает 30 мг железа. Главным железосвязывающим белком является трансферрин. Это белок, вырабатываемый гепатоцитами. Трансферрин является переносчиком железа в организме. Он участвует во всех видах переноса железа: из кишечника — в костный мозг, из запасных фондов — в плазму, ткани и т.д. В норме трансферрин связан с железом на $1/3$, а $2/3$ его являются свободными. От трансферрина зависит общая железосвязывающая способность сыворотки. В последние годы открыт еще один транспортный белок — лактоферрин, который содержится в молоке, синовиальной жидкости, желчи, слезах. Роль этого транспортного белка еще не очень понятна, но есть доказательства его участия в иммунном ответе, осуществлении бактериостатической функции.

Клеточный, или тканевой, фонд железа — это железо миоглобина — дыхательного белка скелетной и сердечной мускулатуры, железо железосодержащих ферментов и неферментное железо клетки. Железо входит в состав цитохромоксидаз, сукцинатдегидрогеназ и других ферментов, уча-

ствующих в окислительно-восстановительных процессах и ответственных за тканевое дыхание. Поэтому этот фонд железа очень важен. Уменьшение количества железа в ферментах непременно сказывается на состоянии тканей организма.

ЭТИОЛОГИЯ. Непосредственной причиной развития железодефицитной анемии у ребенка является дефицит железа в организме. Однако способствовать этому дефициту или приводить к нему может целый ряд обстоятельств и предрасполагающих факторов, помнить о которых необходимо, так как это имеет прямую связь с профилактикой железодефицитной анемии у детей.

Основная причина ЖДА у детей — это несоответствие квоты железа в пище повышенным потребностям, обусловленным усиленным ростом. Около 32% детей страдают дефицитом железа, при этом 50% — дети в возрасте от 1 года до 3 лет, одна треть — от 3 до 6 лет и четверть детей — в школьном возрасте. Масса тела ребенка к году жизни утраивается, и запасы железа должны почти удвоиться. В пище ребенка в этом возрасте содержится мало железа. Если материнское молоко при дефиците железа у матери имеет малое количество железа, то у ребенка будет развиваться ЖДА. Кроме того, известно, что у детей всасывание железа не увеличивается в условиях дефицита, как у взрослого, поскольку для всасывания железа из молока требуются ферменты, содержащие железо: возникает порочный круг.

Особенно резко возрастает потребность в железе у детей, начиная с 9 лет, и достигает максимальных цифр у девочек пубертатного возраста.

Следующей причиной ЖДА является уменьшение поступления железа с пищей и истощение депо железа. У детей первого года жизни грудное и коровье молоко не удовлетворяет потребностей растущего организма в железе. Для обеспечения своей потребности в железе ребенок на первом году жизни должен был бы выпивать около 15 л молока в сутки. Подсчитано, что в возрасте 6 месяцев нормальный ребенок с хорошими резервами железа нуждается в 7—8 мг железа в сутки, или 1 мг на 1 кг массы тела. Эти цифры редко достигаются, если ребенок вскармливается естественными продуктами и в его рацион не вводятся специальные, обогащенные железом продукты детского питания.

К. этому также приводит малое содержание в диете мясных продуктов и нерациональное питание, а детей старшего возраста — посты, вегетарианство. Детям до 3-летнего возраста ежедневно необходимо получать с пищей 8 мг железа, а детям старшего возраста — 12—15 мг. Причем лучше всего усваивается железо из рыбы, куриного мяса и сои (20—22%), значительно меньше (4—8%) — из яиц, пшеницы, ржи и из куриной печени.

Важным обстоятельством, как уже отмечалось, является истощение депо железа в организме. Согласно данным научной группы ВОЗ, среди беременных женщин в различных странах железодефицитная анемия встречается в 21—80%, а скрытый дефицит железа еще чаще — в 49—99% случаев. Если плод получает мало железа от матери, то на самых ранних этапах его постнатальной жизни резко возрастает потребность в экзоген-

ном железе. Практически у 100% недоношенных детей развивается железодефицитная анемия. Известно, что депонирование железа наблюдается уже в ранние сроки беременности, поэтому степень анемии и ее тяжесть будут зависеть от сроков недоношенности. В любом случае у недоношенного ребенка запасы железа меньше, чем у доношенного.

Еще одной причиной ЖДА считается нарушение всасывания железа в пищеварительном канале. К этому ведут врожденные и приобретенные заболевания (хронические гастродуодениты и энтериты, целиакия и др.).

Определенное количество железа теряется с кожным эпителием у детей, страдающих экссудативным диатезом, который нередко сочетается с анемией.

Железодефицитная анемия может развиваться в результате хронической гнойно-очаговой инфекции (отит, тонзиллит, аденоидит и пр.), а также у детей, страдающих органическим поражением нервной системы и нейродистрофией.

Причиной железодефицитной анемии могут быть кровопотери. У детей это прежде всего паразитарные поражения кишечника, в некоторых географических зонах — преимущественно анкилостомоз. Кроме того, заболевания желудочно-кишечного тракта — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозное расширение вен пищевода, полипоз, телеангиэктазии, меккелев дивертикул, язвенный колит и др. Железодефицитная анемия может развиваться у детей, страдающих геморрагическими диатезами (гемофилия, болезнь Виллебранда), реже — хронической или пароксизмальной гемоглобинурией.

ПАТОГЕНЕЗ железодефицитной анемии складывается из двух основных механизмов.

Первый механизм, встречающийся при всех анемиях, — это гипоксические изменения в тканях и органах, возникающие в результате снижения гемоглобина в организме.

Второй механизм, присущий ЖДА, — снижение активности железосодержащих ферментов, участвующих в тканевом дыхании клеток. В настоящее время есть доказательства участия этих ферментов в патогенезе ЖДА как в экспериментах, так и в клинике. Например, выявлено снижение активности цитохромов и сукцинатдегидрогеназы в слизистой оболочке кишечника, уменьшение содержания моноаминоксидазы в нервной ткани у животных с ЖДА и т.д.

Последовательность развития дефицита железа в организме можно представить следующим образом: в первую очередь расходуется запасной фонд железа (рис. 90). Некоторые авторы называют этот период прелатентным дефицитом железа. В этом случае еще нет анемии и не снижено сывороточное железо. Однако запасов железа нет, и оценить их можно по уменьшению количества ферритина. Уровень сывороточного ферритина четко коррелирует с запасами железа в организме. Второй этап, который определяется уже клинически, — латентный дефицит железа. Наряду с уменьшением запасного фонда железа снижается и транспортный фонд, т.е. уменьшается содержание сывороточного железа, а также клеточный, или тканевой, фонд.

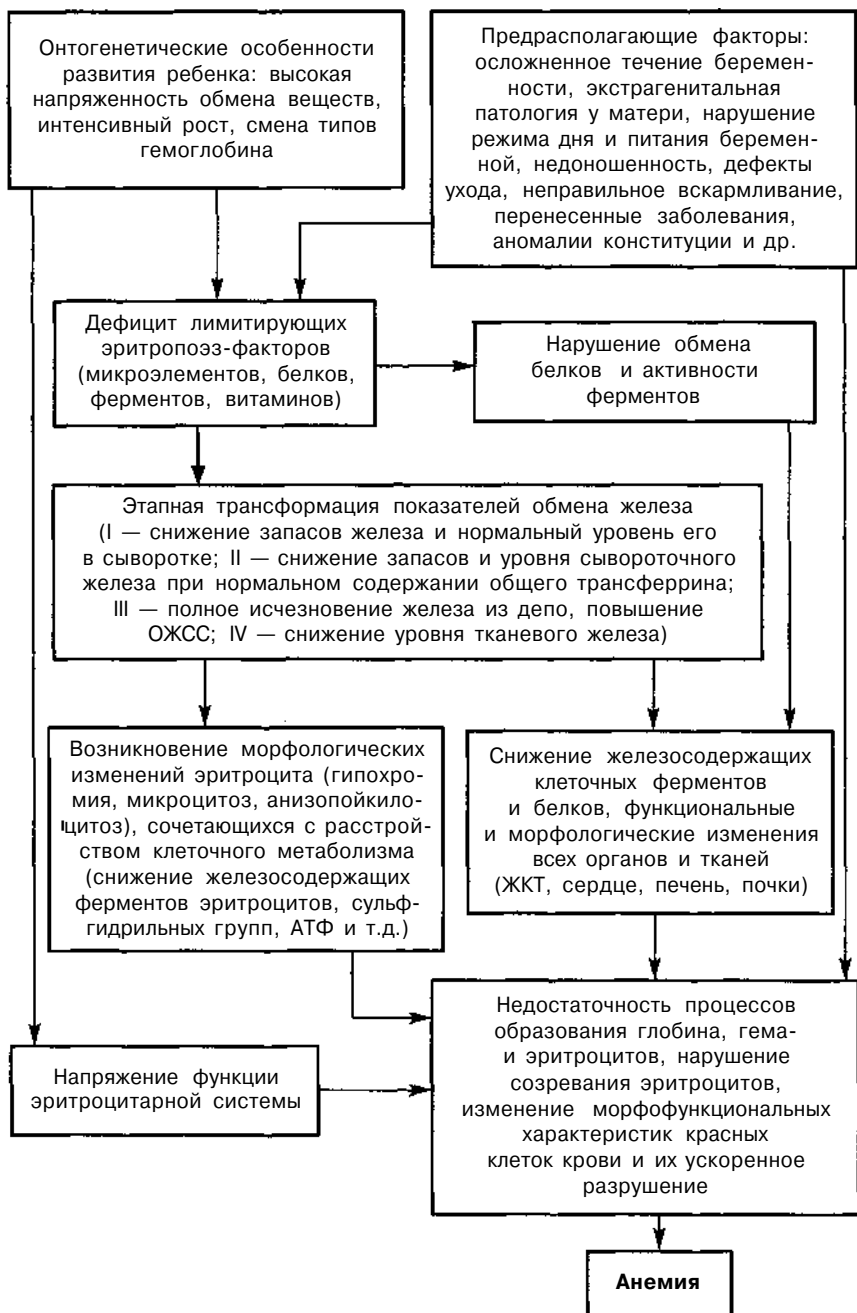


Рис. 90. Схема патогенеза железодефицитной анемии (А.А. Баранов и соавторы, 1997)

Но гемоглобиновый фонд, или фонд эритронов, еще «в порядке», поэтому на стадии латентного дефицита железа анемии нет, вместе с тем имеются клинические признаки тканевого дефицита железа, снижено содержание железа в сыворотке, повышена общая железосвязывающая способность сыворотки, уменьшен коэффициент насыщения трансферина железом. И наконец третий этап — ЖДА, при которой страдают все фонды железа.

Клеточный иммунитет нарушается в виде понижения бластотрансформации лимфоцитов, уменьшения числа Т-лимфоцитов и снижения макрофагальной функции. Наблюдаются несостоятельность фагоцитоза и понижение уровня пропердина, что следует учитывать при нарастающей инфекционной заболеваемости детей.

Энтеропатии при железодефицитной анемии у детей развиваются вследствие дефицита железа, а не анемии и гипоксии. Это подтверждается нормальным состоянием желудочно-кишечного тракта при гемолитических анемиях, при которых, как известно, нет дефицита железа. Железодефицитные энтеропатии представлены следующим патогенезом (рис. 91).

Любая анемия развивается в результате уменьшения костно-мозговой продукции эритроцитов, либо сокращения времени циркуляции их в русле крови (кровопотери, гемолиз) либо при сочетании этих факторов. Продукция эритроцитов зависит от синтеза гемоглобина, который в норме начинается в эритробласте и заканчивается в ретикулоците периферической крови.

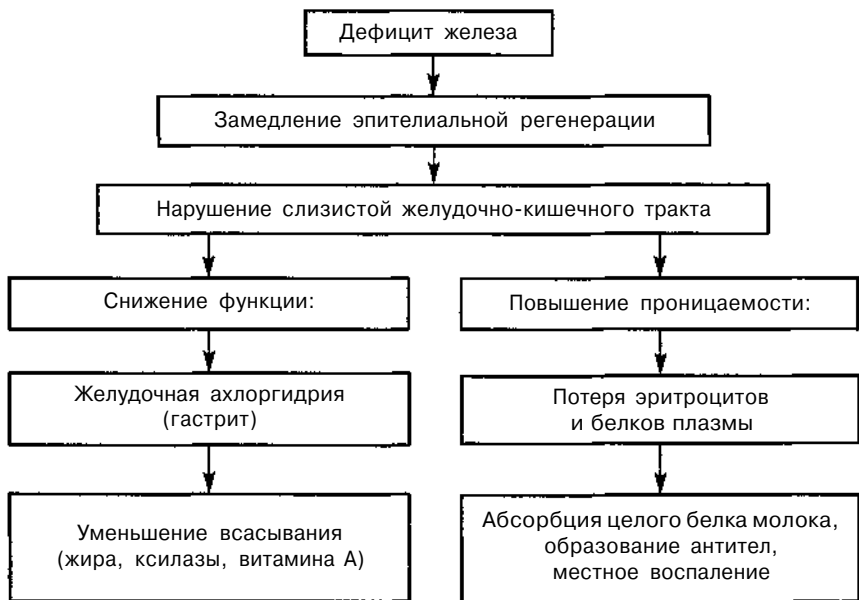


Рис. 91. Схема энтеропатии при дефиците железа в организме ребенка (В.П. Бисярина, Л.М. Казакова, 1979)

При железодефицитной анемии нарушается синтез гемоглобина из-за недостатка железа, и страдает суточная продукция эритроцитов. Поскольку по сравнению с нормой снижается пролиферация ядерных эритроидных элементов, усиливается неэффективный эритропоэз: в костном мозге значительно больше, чем в норме (5—10%), разрушается эритрокариоциты (Л.И. Идельсон и др., 1975). Главным же в генезе этой анемии является нарушение синтеза гемоглобина, поэтому цветовой показатель эритроцитов остается, как правило, низким.

КЛИНИКА. Начинается анемия не сразу, ей предшествует длительный период латентного дефицита железа. Признаки его дефицита у детей замечают не все родители, поэтому нередки случаи поступления детей в стационар с тяжелой анемией. Для железодефицитной анемии характерны различные анемические и сидеропенические симптомы (табл. 118). Поэтому клинические проявления ЖДА можно разделить на два основных синдрома.

Первый синдром — общеанемический, характерный для всех анемий. Это слабость, одышка при физических нагрузках, мозговые расстройства в виде головной боли, головокружения, обмороки; снижается успеваемость в школе. Эти гипоксические симптомы являются общеанемическими, характерными для всех видов анемий.

Бледность кожи и видимых слизистых оболочек у детей всегда адекватна тяжелой анемии. При уровне гемоглобина ниже 90 г/л кожа может иметь восковидный оттенок, одновременно появляются периоральный цианоз и акроцианоз, усиливающиеся при беспокойстве, плаче.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы детей, страдающих тяжелой анемией, достигают 70%. Это тахикардия и появление систолического шума над верхушкой и в области проекции легочной артерии, смещение границ относительной тупости сердца влево. Изменения сердечно-сосудистой системы обусловлены как гипоксией за счет

Таблица 118

Частота симптомов железодефицитной анемии у детей

Симптомы	Частота, %
Нарастающая бледность	46,3
Рецидивирующие легочные заболевания	39
Функциональный шум в сердце	32,7
Лихорадка	30,4
Общая слабость	21,3
Отставание в массе тела и росте	13,4
Потеря аппетита	8,5
Нарастающее возбуждение и тремор	8,5
Pica chlorotica (извращение вкуса)	1,8
Койлонихия (ложкообразные ногти)	1,8

малокровия, так и сидеропений. В мышце сердца падает уровень миоглобина и железосодержащих ферментов, в результате развивается миокардиодистрофия, а уменьшение уровня гемоглобина в крови и гипоксия усугубляют дистрофические процессы в миокарде и приводят к развитию гипертрофии левого желудочка. На электрокардиограммах выявляются снижение зубца Р в грудных отведениях, изменение зубца Т (снижение, двухфазность), отклонение вверх или вниз интервала ST. Наряду с сердечно-сосудистыми симптомами, как правило, наблюдается одышка.

Большое значение для диагностики ЖДА представляет второй синдром — сидеропенический. Для тканевого дефицита железа характерны изменения кожи: это сухость кожи, трещины, особенная восковая бледность. У 10—15% больных встречается ангулярный стоматит, который достаточно четко коррелирует с обострением ЖДА. Нередки изменения волос: они истончаются, выпадают, секутся. Типичны для ЖДА изменения ногтей: тусклые, плоские, истонченные, слоятся; характерны койлонихии — вогнутые ложкообразные ногти с поперечными вдавлениями. Изменения ногтей отмечаются примерно у 25% больных ЖДА.

Часто страдают зубы: тускнеет и темнеет эмаль, возникает кариес зубов. Поражение слизистых оболочек при ЖДА наблюдается в виде стоматитов, глосситов с атрофией сосочков и трещинами языка.

При ЖДА встречается также поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Как показали исследования последних лет, гастрит, как правило, является не причиной, а следствием ЖДА. Примерно у 50% больных ЖДА возникает атрофический гастрит. Особенностью гастрита при ЖДА является его достаточная распространенность, рефрактерность к максимальной пробе с гистамином, быстрое прогрессирование и не соответствие между умеренными клиническими проявлениями и выраженными морфологическими изменениями.

Для ЖДА характерно поражение мышечной системы: мышечная слабость, уменьшение способности выполнять физические нагрузки, слабость мышечных сфинктеров (невозможность удержать мочеиспускание при кашле, чихании, смехе). Возникает дисфагия, что объясняется поражением как слизистой оболочки, так и мышечного аппарата пищевода. Давно известно извращение вкуса при хлорозе, так называемая *Pica chlorotica*. У больных появляется желание есть мел, зубной порошок, уголь, глину, лед, песок, землю, сырой мясной фарш, тесто, крупы. Появляется также пристрастие к необычным запахам: больным нравятся запахи ацетона, лака, красок, керосина, мазута, выхлопных газов, гуталина, нафталина. Причина нарушений вкуса и обоняния не совсем ясна.

У больных также наблюдается плаксивость, раздражительность, сонливость, головные боли, снижение работоспособности, памяти, внимания. При ЖДА возможен субфебрилитет.

Со стороны сердечно-сосудистой системы, помимо изменений, связанных с гипоксией (тахикардия, уменьшение объема циркулирующей крови и т.д.), может развиваться дистрофия миокарда. У больных могут быть обмороки, особенно в душных помещениях, в бане, в метро, часто бывает гипотензия.

Следует отметить, что сидеропенические жалобы появляются уже в начале болезни, т.е. на этапе скрытого дефицита железа, особенно при хронических повторяющихся необильных кровопотерях, когда развивается существенный тканевой дефицит железа. Если же анемия возникает достаточно быстро, то рано происходит истощение гемоглобинового фонда.

ДИАГНОСТИКА. Дефицит железа проявляется анемией, т.е. уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина. В первую очередь снижается количество гемоглобина: ниже 110 г/л. Количество эритроцитов может быть нормальным или сниженным.

Вторым, очень важным признаком ЖДА является гипохромия, т.е. снижение содержания гемоглобина в эритроцитах. Для ЖДА характерно уменьшение цветового показателя ниже 0,8 (до 0,6—0,7). Возникает анизоцитоз (появляются уменьшенные по величине эритроциты) и пойкилоцитоз (изменяется форма эритроцитов).

В костном мозге при ЖДА клеточность нормальная, может быть несколько раздражен эритроидный росток, нарушено созревание эритроидных клеток, что выражается в уменьшении количества оксифильных эритробластов.

При определении сывороточного железа выявляется его уменьшение (менее 14,5 ммоль/л, в норме — от 15 до 30 ммоль/л).

Для ЖДА характерно повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (выше 58 мкмоль/л), снижение насыщения трансферрина (ниже 20%), снижение уровня трансферрина в сыворотке крови (табл. 119).

ЛЕЧЕНИЕ. Это задача благодарная. Терапия железodefицитных состояний должна быть направлена на устранение причины и одновременное восполнение дефицита железа лекарственными железосодержа-

Таблица 119

Лабораторные критерии дефицита железа

Показатель	Норма	Латентный дефицит железа	Железодефицитная анемия
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л	44,6—56,8	> 58,0	> 58,0
Коэффициент насыщения трансферрина, %	30 - 50	< 22	< 20
Ферритин сыворотки крови, мкг/л	32 - 68	< 20	< 12
Свободные протопорфирины эритроцитов, мкг/л	200—400	> 500	> 600
Сидеробласты в миелограмме, %	20 - 90	< 10	< 10

щими препаратами. При этом следует руководствоваться определенными принципами.

Первый принцип заключается в том, что лечить больных нужно препаратами железа. Не следует надеяться на диету, поскольку всасывание железа из пищевых продуктов ограничено, а из лекарственных препаратов оно всасывается в 15—20 раз быстрее.

Второй принцип заключается в том, что терапия железодефицитных состояний должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема. Это объясняется тем, что:

1) пероральный прием препаратов железа повышает уровень гемоглобина только на 2—4 дня позже, чем при парентеральном введении;

2) пероральный прием препаратов железа, в отличие от парентерального, крайне редко приводит к серьезным побочным эффектам;

3) пероральный прием препаратов железа, даже при неправильно установленном диагнозе — при ошибочной трактовке анемии как железодефицитной, — не приводит к развитию гемосидероза;

4) парентеральное введение препаратов железа показано лишь по специальным показаниям (синдром нарушенного кишечного всасывания, состояние после обширной резекции тонкого кишечника и др.).

Третий принцип состоит в том, что при выборе железосодержащего препарата учитывают возраст больного, его индивидуальные особенности. Так, детям раннего возраста предпочтительно назначение железосодержащих препаратов, выпускаемых в жидкой форме (капли, сироп). Хороши для детей этой возрастной группы гемофер, мальтофер, актиферрин и др. Для лечения детей первого года жизни назначают сироп алоэ с железом, который разводят яблочным соком или соком цитрусовых. Можно применять также жидкий препарат орферон, железо хорошо всасывается из глицинсульфата, входящего в состав этого препарата.

Следует с особой осторожностью начинать терапию у детей с нарушенным микробиоценозом кишечника, так как при этом возможна активация грамотрицательной условно-патогенной сидерофильной флоры и развитие диспептических нарушений. Среди детей этой группы, в определенных ситуациях, может быть оправдано одновременное применение препаратов железа и эубиотиков.

Для детей подросткового возраста лучше всего назначать препараты железа типа тардиферона и ферроградумета, которые медленно всасываются, обеспечивая пролонгированную и равномерную абсорбцию медикаментозного железа в кишечнике. Как правило, эти препараты хорошо переносятся больными.

Препараты железа целесообразно назначать за 1—2 часа до или после еды, однако при плохой переносимости можно принимать их и во время еды. Однако всасывание медикаментозного железа при этом будет ухудшаться. Следует помнить, что нельзя запивать препараты железа чаем, молоком, так как это будет снижать эффективность усвоения железа из пищеварительного канала. Также нецелесообразно сочетать пероральный прием препаратов железа с некоторыми медикаментами, нарушающими всасывание железа из кишечника (тетрациклины, препараты кальция, левомицетин, пеницилламин, антациды).

Следующий принцип заключается в том, что лечение должно быть достаточно продолжительным и в адекватных дозах. Прием препаратов

железа должен быть достаточно длительным. Нормализация уровня гемоглобина не означает прекращения лечения, так как имеется необходимость восполнить запасы железа в организме. Первый этап — лечение анемии составляет 1 мес, а затем 2—3 мес проводится лечение препаратами железа для пополнения запасов. В этом случае лечебная доза снижается примерно в 2—3 раза. И наконец, третий этап лечения — профилактическое лечение препаратами железа тех больных, у которых источник дефицита железа не устранен, а также тех, кто угрожаем по развитию ЖДА (дети первого года жизни и пубертатного возраста и др.).

После выбора железосодержащего препарата и способа его применения необходимо определить ежедневную (суточную) дозу лекарственного средства и кратность приема. Поскольку в разных препаратах содержится неодинаковое количество железа, и к тому же оно находится в различных химических формах, то расчет лечебной дозы должен проводиться только по элементарному (активному) железу. Например, препарат гемофер (фирмы Terpol, Польша) выпускается в виде капель для приема внутрь и содержит в 1 мл раствора 157 мг хлорида железа, что соответствует 45 мг Fe^{2+} (в 1 капле 2,2 мг элементарного Fe). Гемофер пролонгатум содержит в 1 драже 325 мг железа сульфата, что соответствует 105 мг Fe^{2+} . В одной таблетке ферроплекса содержится 50 мг сульфата железа, а «чистого» железа примерно в 5 раз меньше, т.е. 10 мг. Конферон содержит 250 мг сульфата железа, а элементарного железа — 50 мг. В каждой таблетке феррокаля, ферроцерона и гемостимулина содержится по 40 мг, а в 1 мл сиропа алоэ с железом — 20 мг элементарного железа.

Зная концентрацию элементарного железа в лекарственном средстве и вычислив суточную терапевтическую дозу элементарного железа, очень просто определить суточное количество препарата (количество капель, миллилитров, таблеток, капсул, драже), необходимого для приема:

**Терапевтическая суточная
доза элементарного Fe**

$$\text{Суточное количество препарата} = \frac{\text{Количество элементарного Fe в препарате}}{\text{Терапевтическая суточная доза элементарного Fe}}$$

Для достижения терапевтического эффекта следует придерживаться рекомендуемых дозировок. Так, суточные терапевтические дозы пероральных препаратов железа при лечении железодефицитной анемии у детей составляют:

- до 3 лет — 5—8 мг на 1 кг массы тела в сутки элементарного Fe;
- до 7 лет — 100—120 мг массы тела в сутки элементарного Fe;
- старше 7 лет — до 200 мг массы тела в сутки элементарного Fe.

Лечение ЖДА целесообразно начинать с дозы, равной 1/2—1/4 от терапевтической (2—3 мг на 1 кг в сутки элементарного железа для детей раннего возраста) с последующим постепенным достижением полной дозы в течение 7—14 дней. Темп «наращивания» дозы до терапевтической зависит как от выраженности дефицита железа в организме, так

и от индивидуальной переносимости ребенком препарата. Стартовое лечение ЖДА с 1/2—1/4 терапевтической дозы и постепенное ее увеличение уменьшает риск развития побочных эффектов ферротерапии, а в случае их развития позволяет своевременно выявить начальные проявления и принять адекватные корректирующие меры.

Пример 1. У ребенка 6 месяцев (масса 8 кг) выявлена железодефицитная анемия легкой степени (НЬ — 100 г/л, сывороточное железо — 10,9 мкмоль/л, ферритин сыворотки — 10,2 мкг/л). Суточная лечебная доза элементарного железа составляет 40 мг ($5 \text{ мг/кг} \cdot 8 \text{ кг} = 40 \text{ мг}$). Учитывая возраст ребенка, лечащий врач принял решение использовать для лечения гемофер в каплях. Для приема полной терапевтической дозы необходимо назначить 18 капель гемофера в сутки (1 капля содержит 2,2 мг элементарного Fe, значит, лечебная доза содержится в 18 каплях ($40 \text{ мг} : 2,2 \text{ мг} = 18 \text{ капель}$)). Начать терапию целесообразно с 1/2—1/3 суточной дозы, то есть с 13—20 мг элементарного железа ($40 \text{ мг} : 3 = 13,3 \text{ мг}$, или $40 \text{ мг} : 2 = 20 \text{ мг}$). Это соответствует 6—9 каплям гемофера ($13 \text{ мг} : 2,2 \text{ мг} = 6 \text{ кап.}$ или $20 \text{ мг} : 2,2 \text{ мг} = 9 \text{ кап.}$). При удовлетворительной переносимости препарата, увеличивая ежедневную дозу гемофера, к 7—10-му дню суточная доза должна быть постепенно доведена до расчетной — 18 капель в день в 3 приема (по 6 капель 3 раза в сутки).

Пример 2. У 13-летней девочки выявлена железодефицитная анемия легкой степени (НЬ — 102 г/л, сывороточное железо — 9,7 мкмоль/л, ферритин сыворотки — 10,3 мкг/л). Суточная лечебная доза элементарного железа для ребенка данного возраста составляет 200 мг. Для лечения анемии и восполнения дефицита железа решено было использовать гемофер пролонгатум. Полная терапевтическая доза железа содержится в 2-х драже гемофер пролонгатум (в 1 драже препарата находится 105 мг элементарного Fe, следовательно, 200 мг содержится в 2-х драже). Начать терапию целесообразно с половинной суточной лечебной дозы — 1 драже гемофер пролонгатум (105 мг элементарного Fe) 1 раз в день. При адекватной переносимости препарата к 7—10-му дню терапии суточная доза гемофер пролонгатум должна быть доведена до расчетной — 200 мг/сут (по 1 драже в 2 приема).

Терапевтический эффект при пероральном приеме железа проявляется постепенно. Вначале отмечается клиническое улучшение, и лишь спустя некоторое время происходит нормализация уровня гемоглобина. Первым положительным клиническим признаком, появляющимся при лечении препаратами железа, является исчезновение или уменьшение мышечной слабости. Последнее обусловлено тем, что железо входит в состав ферментов, участвующих в сокращении миофибрилл.

На 8—12 день от начала лечения повышается содержание ретикулоцитов в периферической крови. Повышение уровня гемоглобина может быть постепенным либо скачкообразным. Чаще всего нормализация гемоглобина происходит к 4—5-й неделе от начала терапии. Однако следует помнить, что нормализация гематологических показателей не является признаком устранения дефицита железа.

Ферротерапию целесообразно продолжать после достижения нормальных уровней гемоглобина еще в течение 2—3 месяцев. Суточная

доза элементарного железа при этом должна соответствовать 1/2 терапевтической дозы. У недоношенных детей после нормализации уровня гемоглобина рекомендуется для полного восполнения запасов железа в их организме продолжать ферротерапию в поддерживающих дозах до конца 2-го года жизни.

Указанные рекомендации относились к пероральным препаратам железа. Однако в некоторых случаях существует необходимость применения парентеральных препаратов железа. Но необходимо помнить, что парентеральные препараты при лечении железодефицитной анемии должны применяться только по строгим показаниям. Они должны использоваться только в тех случаях, когда нельзя применить пероральные препараты железа. Это связано с тем, что парентеральные препараты часто вызывают аллергические реакции, включая анафилактический шок, абсцессы. Кроме того, при неадекватном лечении может развиваться гемосидероз. Показанием для использования парентеральных препаратов является нарушение всасывания железа (обширные резекции кишки, синдром нарушенного всасывания, неспецифический язвенный колит, хронический энтероколит), непереносимость пероральных препаратов из-за диспептических явлений, а также необходимость быстрого повышения уровня гемоглобина.

Следовательно, применение парентеральных препаратов железа должно быть только по специальным показаниям. До начала терапии при этом должно быть обязательно определено состояние транспортного фонда железа (сывороточное железо, общая и латентная железосвязывающие способности сыворотки, степень насыщения трансферрина) и сывороточный ферритин. Суточные дозы элементарного железа при использовании парентерального введения препаратов железа составляют для детей грудного возраста до 25 мг/сут, до 3-летнего возраста — 25—40 мг/сут и для детей старше 3-х лет — 40—50 мг/сут.

Курсовую дозу элементарного железа для лечения железодефицитной анемии парентеральными препаратами железа вычисляют по формуле: количество элементарного железа (в мг) на курс лечения = масса тела · (78 — 0,35 · гемоглобин, в г/л).

В клинической практике известны такие препараты железа для парентерального введения, как имферон, ектофер, фербитол, феррум Лек. Наиболее часто применяют феррум Лек, как для внутримышечного (в 1 ампуле 2 мл), так и для внутривенного (в 1 ампуле — 5 мл) введения. Кроме того, из парентеральных препаратов железа хорошо известны фербитол, ферковен, ектофер. Новые препараты — инферон, астроферрон, унифер.

Парентеральные препараты железа вводятся внутримышечно и внутривенно. Парентеральные препараты лучше использовать не ежедневно, а с интервалом в 1—2 дня. При этом в первые 1—3 введения можно уменьшить суточную терапевтическую дозу элементарного железа наполовину, ввиду возможности аллергических реакций.

При отсутствии адаптации к гипоксии, особенно при острых и тяжелых постгеморрагических анемиях с гемоглобином ниже 60 г/л, необходимо применять эритроцитарную массу. Лучше переливать размороженные отмытые эритроциты с меньшими сенсibiliзирующими свойствами.

Эритроцитарная масса вводится внутривенно медленно, струйно, из расчета 10 мл на 1 кг массы тела ребенка первого года жизни и в разовой дозе 150—250 мл капельно детям старшего возраста. Из разрушенных донорских эритроцитов (а они разрушаются быстрее собственных) железо почти не реутилизируется, гемосидерин накапливается в органах, особенно в селезенке. Таким образом, повторные гемотрансфузии приводят к развитию гемосидероза, поэтому к ним нужно прибегать как можно реже.

Следует избегать гемотрансфузии при ЖДА. Оказывается, что, помимо иммунологических конфликтов и инфекционных осложнений, железо из перелитых эритроцитов утилизируется значительно хуже, чем из собственно гемоглобинового фонда, и поэтому большого смысла в переливании крови нет. Показанием может служить только угроза анемической комы, при этом ориентироваться нужно не на показатели гемоглобина, а на общее состояние больного.

При терапии препаратами железа, принимаемыми внутрь, могут наблюдаться диспептические явления вследствие раздражения (а иногда некроза) слизистой оболочки кишечника. Могут развиваться явления гемосидероза, а при очень больших дозах — коллапс и даже кома вследствие повреждения мозга и печени. Следует помнить, что парентеральные препараты могут вызывать аллергические реакции, вплоть до шока, поэтому их назначение должно быть строго обоснованным.

При опасности острого отравления промывают желудок 1%-м раствором натрия гидрокарбоната. Для связывания препаратов железа внутримышечно вводят 10%-й раствор дефероксамина (десферал) в дозе до 80 мг на 1 кг массы тела в сутки.

При лечении железodefицитной анемии важно составить рациональный режим дня с учетом возраста ребенка с максимальным пребыванием его на воздухе. Желательно, по возможности, быстрее устранить факторы, вызвавшие развитие анемии (кровопотерю, гельминтоз, инфекцию).

Диета больных при ЖДА имеет определенное значение для лечения больных. Особое внимание следует уделять сбалансированному питанию с использованием продуктов, богатых железом. Поскольку лучше всего железо всасывается в виде гема, то следует употреблять мясные продукты (язык, мясо), а также печеньку, рыбу. В присутствии мясных продуктов усиливается всасывание железа из пищи растительного происхождения. Улучшают всасывание кислоты, поэтому хорошо употреблять апельсиновые или лимонные соки.

В пищевой рацион ребенка (по возрасту) добавляют яблочный сок и пюре, мясные и рыбные фарши, желток, печеньку, овощи, гречневую кашу. Из растительных продуктов наиболее богаты железом абрикосы, мандарины, яблоки, сладкий перец, сухофрукты, гречневая, овсяная, пшенная крупы, горох, орехи, халва. Молочные продукты должны быть сведены к минимуму, так как всасывание железа из них затруднено его комплексированием с кальцием и фосфором. В адаптированных смесях для детского питания это учтено, и проведена коррекция железа. Необходимо значительно ограничить и мучные продукты, так как содержащийся в них фитин затрудняет всасывание железа.

ПРОГНОЗ. При железодефицитной анемии у детей прогноз благоприятный. Заболевание может прогрессировать лишь при отсутствии лечения. Недостаточное лечение манифестную фазу дефицита железа переводит в латентную. Заболевание может рецидивировать.

ПРОФИЛАКТИКА. Предупреждение железодефицитной анемии у детей начинается антенатально. Прежде всего питание беременной должно быть сбалансированным. Беременным препараты железа назначают во второй половине беременности — ферроплекс в малых дозах, по 1 — 2 таблетки в день. Такие же дозы препарата показаны и в период лактации. По рекомендации ВОЗ, при повторной беременности, а также при анемии и обильных кровотечениях в анамнезе профилактический прием железа (1—2 таблетки в день) целесообразен во время всего периода беременности.

Группу риска по железодефицитной анемии составляют дети с аллергическими поражениями кожи и слизистых оболочек (экссудативный диатез), с респираторными и кишечными заболеваниями, глистными инвазиями, дети, родившиеся с большой массой тела, врожденной гипотрофией, от многоплодной беременности, недоношенные, а также от матерей, страдавших анемией. У детей данной группы особо легко возникают латентный дефицит железа и железодефицитная анемия. Эти дети, а также дети, перенесшие анемию, должны 2 года находиться на диспансерном учете и получать препараты железа до конца второго года в половинной суточной дозе. Рекомендуются контрольный анализ крови раз в квартал.

При малейших признаках дефицита железа, а тем более анемии, необходимо назначать противоанемическое лечение.

ВИТАМИН В₁₂- И ФОЛИЕВО-ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Витамин В₁₂- и фолиево-дефицитные анемии относятся к группе макроцитарных анемий. По своей сущности — это две разных анемии, и они редко встречаются у одного и того же человека одновременно. Эти анемии имеют схожие патогенетические механизмы. Они связаны, в конечном итоге, с нарушением синтеза ДНК и РНК при дефиците витамина В₁₂, фолиевой кислоты, некоторых редких наследственных ферментопатиях.

Кроме того, эти анемии имеют общий мегалобластический тип кроветворения, а также характерный признак в виде мегалобластов в костном мозге, больших клеток с принадлежностью к красному ряду с нежной структурой ядра не только на ранних, но и на поздних стадиях созревания. Ядро мегалобласта напоминает песок, испещренный каплями небольшого дождя, тогда как ядро нормоцита напоминает растрескавшуюся землю. В мегалобластах наблюдается асинхронизм между созреванием ядра и цитоплазмы: ранняя гемоглобинизация цитоплазмы при отставании развития ядра.

ВИТАМИН В₁₂-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ известна еще с прошлого века, история ее изучения — одна из ярких страниц медицины XX века. Впервые В₁₂-дефицитная анемия была описана в 1849 году Аддисоном и в 1872 году — Бирмером. Данную анемию называли пернициозной, или злокачественной, так как прогноз ее считался крайне неблагоприятным.

Распространенность витамин В₁₂-дефицитной анемии составляет у детей от 1 года до 10 лет 1 на 10 000.

ЭТИОЛОГИЯ. Основной причиной дефицита витамина В₁₂ в организме является нарушение его всасывания. В свою очередь, нарушение всасывания происходит различными путями, наиболее часто — в результате отсутствия или снижения секреции внутреннего фактора Кастла. Причиной этого является, прежде всего, атрофический гастрит, резекции и опухоли желудка, воздействие токсических факторов, в частности, алкоголя, медикаментов, на слизистую оболочку желудка.

В последние годы приводятся данные, свидетельствующие о выработке антител как к самим париетальным клеткам желудка, так и к внутреннему фактору, что рассматривается в настоящее время в качестве первопричины атрофического гастрита.

Значительно реже встречается наследственный вариант витамин В₁₂-дефицитной анемии, при котором внутренний фактор вообще не вырабатывается.

Следующая причина, по которой происходит нарушение всасывания витамина В₁₂, — это поражение тонкой кишки: хронические энтериты, резекции кишки, целиакия, тропическая спру и другие заболевания. При этом, как правило, происходит нарушение всасывания не только витамина В₁₂. Однако возможно и изолированное нарушение всасывания витамина В₁₂. Это так называемый синдром Имерслунда—Грэсбека — довольно редкое заболевание, при котором, вероятно, отсутствуют рецепторы, способствующие всасыванию витамина В₁₂. Этот синдром, как правило, наблюдается у детей и сочетается с протеинурией. Причина протеинурии не совсем понятна, при этом нет морфологических изменений в клубочках, у отдельных больных находили мембранозный гломерулонефрит. К настоящему времени описано около 100 наблюдений этого синдрома.

Другой механизм нарушения всасывания витамина В₁₂ связан с нарушением секреторной функции поджелудочной железы. При этом нарушается выработка трипсина, но не происходит отщепление R-протеина от витамина В₁₂, и таким образом нарушается всасывание последнего.

Вторая группа причин дефицита витамина В₁₂ — его конкурентное поглощение. К этому может привести, во-первых, инфицирование широким лентецом — так называемая ботриоцефальная анемия. Кроме того, операции на кишке, при которых оставляются слепые участки, где размножается микрофлора, которая усиленно поглощает витамин В₁₂.

Третья, довольно редкая, причина дефицита витамина В₁₂ — нарушение его поступления с пищей. Это бывает у детей, которые не употребляют пищу животного происхождения, а также молочные продукты.

И наконец, последний, наиболее редкий вариант развития дефицита витамина В₁₂ — нарушение в системе транспорта: отсутствие белка

транскобаламина-2 или выработка антител к нему. Описано пять семей, в которых встречалась эта причина.

ПАТОГЕНЕЗ. В развитии B_{12} -дефицитной анемии имеет значение нарушение образования тимидина, синтеза ДНК и РНК, что задерживает деление клеток. Независимо оттого, какая причина может привести к дефициту витамина B_{12} , патогенетические нарушения будут одни и те же. Они заключаются, прежде всего, в нарушении кроветворения. Кофермент витамина B_{12} метилкобаламин участвует в синтезе ДНК, катализируя процесс перехода фолиевой кислоты в ее активную форму (5—10-метилентетрагидрохоловую кислоту). В свою очередь, фолиевая кислота, ее активированная форма, способствует образованию из уридинмонофосфата тимидина, который участвует в синтезе ДНК. При нарушении образования ДНК в первую очередь страдает костный мозг, в котором очень активны процессы деления клеток. Из-за отсутствия ДНК клетки утрачивают способность к делению, минуя митоз, дифференцируются и созревают, оставаясь при этом крупных размеров.

Таким образом, в костном мозге появляются мегалобласты: большие клетки с грубыми нитями хроматина, отличающиеся от нормальных эритрокариоцитов, а также мегалоциты и макроциты — большие эритроциты, насыщенные гемоглобином.

Второй кофермент витамина B_{12} , дезоксиаденозилкобаламин, участвует в распаде и синтезе жирных кислот. Нарушение распада жирных кислот приводит к тому, что образуются токсичные для нервной системы пропионовая и метилмалоновая кислоты, приводящие к поражению задних и боковых столбов спинного мозга. Нарушение же синтеза жирных кислот приводит к нарушению образования миелина и, в конце концов, к повреждению аксонов.

Таким образом, витамин B_{12} необходим главным образом для процессов деления клеток и в первую очередь — для нормального функционирования костного мозга, клеток желудочно-кишечного тракта, а также для обмена жирных кислот в нервной системе.

КЛИНИКА. В клинической практике данного заболевания можно выделить три синдрома — анемический, поражение желудочно-кишечного тракта и нарушение функций нервной системы.

Анемический синдром характеризуется астенией, бледностью кожи с лимонно-желтым оттенком, субиктеричностью склер, умеренной гепатомегалией и небольшой спленомегалией. Это происходит в результате внутрикостно-мозгового гемолиза клеток красного ряда.

Для поражения желудочно-кишечного тракта характерен в первую очередь глоссит, такой классический симптом, как «лакированный язык», а также те или иные проявления глоссита: это боли в области языка, жжение, пощипывание, у части больных — воспаление, образование эрозий. Язык имеет малиновую окраску, сосочки сглажены, на кончике и краях — участки воспаления. Атрофический гастрит при витамине B_{12} -дефицитной анемии может быть не только причиной, но и следствием болезни, так как регенерация клеток желудочно-кишечного тракта су-

щественно страдает при недостатке ДНК. В этом случае возникают жалобы на отрыжку, снижение аппетита, тошноту, поносы, чередующиеся с запорами.

Нарушения функции нервной системы носят название «фуникулярный миелоз» из-за поражения задних и боковых столбов спинного мозга. Симптомы могут быть достаточно разнообразными, чаще всего — это жалобы на неприятные ощущения в нижних конечностях: ощущение покалывания булавками и «ползания мурашек», мышечная слабость, в тяжелых случаях развиваются мышечные атрофии; характерны онемения ног, гипестезии или гиперестезии, потеря проприоцептивной чувствительности («ватные ноги», ощущение отсутствия опоры под ногами, шаткость и неуверенность походки, такое чувство, что под ногами что-то мягкое — снег, вата). Однако указанные симптомы встречаются у детей довольно редко.

Дополнительная диагностика витамин B_{12} -дефицитной анемии начинается прежде всего с оценки анализов крови. Следует подчеркнуть, что для витамин B_{12} -дефицитной анемии характерно поражение трех ростков кроветворения, поскольку ДНК необходима всем делящимся клеткам костного мозга, но в первую очередь страдает эритроидный росток. Поэтому у больных наблюдается анемия, тромбоцитопения и лейкопения за счет гранулоцитов.

Эритроциты — в виде оваломакроцитов, могут также наблюдаться грушевидные и другие причудливые формы. В них обнаруживаются базофильная пунктация, наличие остатков ядер в виде телец Жолли и колец Кебота, иногда в периферическую кровь попадают мегалобласты. Содержание ретикулоцитов обычно снижено.

Ввиду того, что в эритроцитах содержится больше гемоглобина, чем в норме, и снижение уровня гемоглобина несколько отстает от уменьшения количества эритроцитов, цветовой показатель бывает выше 1. Витамин B_{12} -дефицитная анемия, таким образом, относится к гиперхромным анемиям.

Нейтрофилы тоже имеют особый, характерный для данной анемии вид,— появляется их полисегментация: число сегментов достигает 5—6 и более.

Количество тромбоцитов часто умеренно снижено, однако геморрагического синдрома практически не бывает, что свидетельствует об их нормальной функции.

ЛЕЧЕНИЕ витамин B_{12} -дефицитной анемии в настоящее время является благодатной задачей, поскольку больные начинают чувствовать себя лучше буквально после нескольких инъекций витамина B_{12} . Главный принцип лечения тот же, что и при железодефицитных анемиях: не лечить, пока не установлен диагноз. Основным лекарственным средством являются парентеральные препараты витамина B_{12} и оксикобаламина.

Детям первого года жизни назначают 5 мкг цианокобаламина на 1 кг массы тела 1 раз в сутки внутримышечно, детям старшего возраста — по 100—200 мкг 1 раз в сутки.

Оксикобаламин лучше связывается с белками и более эффективен, он вводится также по 500 мкг ежедневно или по 1 мг через день.

Лечение витамин В₁₂-дефицитной анемии — процесс длительный. Основной курс составляет 4—6 недель. После основного курса проводят закрепляющий курс для восполнения депо витамина В₁₂, он составляет 6—8 недель, при этом раз в неделю вводится витамин В₁₂. Следующий — профилактический курс лечения. Он проводится в том случае, если не устранена причина дефицита витамина В₁₂, например атрофический гастрит. Курс составляет в среднем 15—20 инъекций витамина в год.

Для лечения витамин В₁₂-дефицитной анемии не требуется применения препаратов железа, а также фолиевой кислоты. Более того, использование фолиевой кислоты при витамин В₁₂-дефицитной анемии может вызвать или усилить проявления фуникулярного миелоза.

Витамин В₁₂ содержится в мясе, яйцах, сыре, молоке, значительное его количество депонируется в печени.

Во всех случаях правильно диагностированной анемии лечение витамином В₁₂ приводит к быстрой и стойкой ремиссии.

ФОЛИЕВО-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ. Относится к группе мегалобластных анемий.

Витамин В₁₂, как указывалось, влияет на синтез ДНК, активизируя фолиевую кислоту. Поэтому дефицит фолиевой кислоты приводит к таким же морфологическим изменениям в костном мозге и в крови, как дефицит витамина В₁₂.

Фолиево-дефицитная анемия встречается существенно реже, поскольку фолаты широко представлены в пищевых продуктах, как в мясных (мясо, печенька), так и в растительных (шпинат, салат, дрожжи, овощи, фрукты). Всасывание фолиевой кислоты не требует никаких дополнительных факторов, происходит быстро, в основном в тонкой кишке. Всасывание значительно превосходит потребность в фолиевой кислоте, поэтому запасов ее в организме существенно меньше и хватает примерно на 4 месяца.

Нарушение всасывания фолиевой кислоты происходит редко, только при синдроме мальабсорбции, возникающем при обширных резекциях кишки, тропической спру, хронических энтеритах.

Дефицит фолиевой кислоты встречается в основном у новорожденных, особенно недоношенных, а также у детей при вскармливании козьим молоком, содержащим мало фолиевой кислоты.

Дефицит фолиевой кислоты возникает при приеме противосудорожных лекарственных препаратов, таких как дефинин, фенобарбитал.

КЛИНИКА. Клинические проявления фолиево-дефицитной анемии включают анемический синдром, не отличающийся от такового при витамин В₁₂-дефицитной анемии. Могут быть также разнообразные жалобы на нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Однако при фолиево-дефицитной анемии никогда не бывает фуникулярного миелоза, так как аденозилкобаламин не входит в состав фолиевой кислоты. Но иногда встречаются другие поражения нервной системы (обострение эпилепсии, шизофрении, психические нарушения). <

ЛЕЧЕНИЕ. Для лечения фолиево-дефицитной анемии используется фолиевая кислота. Детям первого года жизни фолиевую кислоту назначают по 0,25—0,5 мг в сутки. Детям старшего возраста суточная доза составляет 1—5 мг (по 1—2 мг 3 раза). Продолжительность лечения — 2—3 недели. Кроме основного курса, после нормализации крови проводится закрепляющий курс для восстановления запасов и профилактическое лечение в том случае, если не устранена причина дефицита фолиевой кислоты.

Профилактика дефицита фолиевой кислоты заключается в сбалансированном питании ребенка. Фолиевая кислота содержится в свежих овощах (томатах, шпинате), много ее в дрожжах, а также в мясе, печени.

ГИПО- И АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гипо- и апластические анемии являются гетерогенной группой заболеваний, характерной особенностью которой является резкое угнетение кроветворения.

Различия между гипо- и апластической анемиями обусловлены в основном степенью угнетения костно-мозгового кроветворения. Естественно, что это различие накладывает свой отпечаток на клинические проявления болезни, эффективность применяемого лечения и исход.

ЭТИОЛОГИЯ. Причины развития гипо- или аплазии кроветворения окончательно не установлены. В одних случаях они генетически обусловлены и связаны с дефектами развития стволовой клетки, а в других — приобретенные. Чаще всего апластическая анемия, как правило, идиопатическая, неустановленной этиологии.

В качестве возможных причин могут быть названы следующие:

- воздействие ионизирующего излучения;
- миелотоксические яды, в частности бензол и его производные;
- некоторые лекарственные препараты (сульфамиды, левомецетин, мерказолил, антагонисты фолиевой кислоты, цитостатики и др.);
- вирусные инфекции;
- эндогенные факторы (гипотиреоз, ХПН, циррозы печени, остеопороз и др.).

ПАТОГЕНЕЗ. Согласно современным представлениям, в качестве возможных механизмов развития гипоплазии миелопоэза считают следующие:

1) появление апластической анемии связано с поражением гемопоэтических стволовых клеток, с уменьшением количества стволовых клеток или их первичным внутренним дефектом;

2) нарушение микроокружения, приводящее к изменению функции стволовых клеток. Известно, что микроокружение, индуцирующее кроветворение, в морфологическом плане — это прежде всего остеогенные

клетки, стромальная клеточная линия, самоподдерживающаяся в трансплантатах. Между остеогенными и кроветворными клетками существуют локальные регулирующие взаимодействия, при которых стромальные клетки играют роль «руководителей», управляющих пролиферацией стволовых кроветворных клеток;

3) аутоиммунные изменения, нарушающие нормальную функцию стволовой клетки. Существует мнение, что в некоторых случаях апластическая анемия может развиваться в результате супрессии гемопоэза, опосредованной через лимфоциты, наличия циркулирующих антител против клеток-предшественников разных линий кроветворения, супрессорного эффекта Т-популяции лимфоцитов, интерлейкинов, действующих как ингибиторы лимфогемопоэза.

Большое значение придается лимфоидной инфильтрации в костном мозге, поскольку Т-клетки больных апластической анемией ингибируют колониобразование аллогенного костного мозга, а иммуносупрессивная терапия способствует восстановлению гемопоэза. Однако четкая супрессорная роль этой инфильтрации пока не доказана. Остается нерешенным вопрос о супрессорной роли разных популяций лимфоцитов. Последние данные некоторых авторов свидетельствуют о том, что в ряде случаев как тотальные, так и парциальные (красноклеточные) аплазии костного мозга ассоциированы с гипогамма-глобулинемией, т.е. в этих случаях лимфоциты не способны дифференцироваться в Ig-продуцирующие клетки; супрессивное влияние Т-клеток на собственные гемопоэтические клетки может быть обусловлено генетическим дефектом лимфоидных клеток-предшественников.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Наследственные (апластические) анемии: 1) с общим поражением гемопоэза: а) анемия Фанкони; б) анемия Эстрена—Дамешека; 2) с избирательным поражением эритропоэза: анемия Блекфена—Дайемонда.

Приобретенные апластические анемии: 1) с общим поражением гемопоэза: а) острая; б) подострая; в) хроническая апластическая анемия; 2) с парциальным поражением эритропоэза: а) парциальная (чисто красноклеточная) аплазия с антителами против эритрокариоцитов в костном мозгу (по Л.И. Идельсону, 1979).

КЛИНИКА. Наследственные и приобретенные апластические анемии имеют много общего. Заболевание начинается постепенно, больной адаптируется к анемии и поздно обращается к врачу с выраженной панцитопенией. Характерны бледность, общая слабость, сердцебиение, быстрая утомляемость; геморрагии в виде петехиальных высыпаний на коже, носовых кровотечений. Нередки лихорадка, пневмонии, отиты, пиелиты. В периферической крови отмечаются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, СОЭ до 40—80 мм/ч. Анемия чаще всего нормохромная, макроцитарная.

В миелограмме уменьшено количество миелокариоцитов, увеличено количество лимфоцитов, а также плазматических и тучных клеток; мегакариоциты могут полностью отсутствовать. Гистологическое исследо-

вание костного мозга показывает опустошение, полное исчезновение миелокариоцитов и замещение их жировой тканью.

Содержание железа в сыворотке крови у большинства больных повышено, при этом наблюдается снижение количества включенного в эритроциты железа. Изучение эритрокинезики у больных апластической анемией показало сокращение продолжительности жизни эритроцитов.

Отдельные формы апластических анемий в детском возрасте имеют свои особенности, в частности, анемия Фанкони.

Анемия Фанкони. Наследственная апластическая анемия с общим поражением гемопоэза и врожденными аномалиями развития. У детей составляет около 25% всех вариантов апластических анемий, чаще встречается у мальчиков. При семейных заболеваниях (у 2—3 братьев) проявляется примерно в одном и том же возрасте — в 4—7 лет.

При анемии Фанкони характерны низкие показатели массы тела и роста при рождении, в дальнейшем дети отстают в росте. Предполагают недостаточность продукции соматотропного гормона гипофиза, не исключена возможность влияния и других желез внутренней секреции. У большинства больных отмечается отставание «костного возраста» на 2—5 лет. У всех больных анемией Фанкони имеются врожденные аномалии развития, множественные хромосомные нарушения, проявляющиеся темной пигментацией кожи, гипоплазией почек и внешними видимыми дефектами — отсутствием или гипоплазией большого пальца руки, полидактилией или синдактилией, гипоплазией лучевой кости, микроцефалией, иногда умственным и половым недоразвитием, микрофтальмией, деформацией ушных раковин, косоглазием и другими аномалиями. Родители жалуются на бледность ребенка с рождения, постоянно сниженный аппетит, а позднее дети отмечают головную боль, общую слабость, быструю утомляемость.

Прогрессирующая аплазия костного мозга становится ведущей в клинической картине, нарастает панцитопения, снижается уровень гемоглобина в периферической крови. Продолжительность жизни больных анемией Фанкони от 1 года до 18 лет; в среднем — 6,5 лет.

Тип наследования анемии Фанкони дискутируется. По данным одних авторов (их большинство), это заболевание наследуется рецессивно. Другие авторы доказывают доминантный тип наследования на основании похожих урожд скелета у матери ребенка, а также по линии отца (полидактилия).

В развитии анемии Фанкони особое значение придается выявлению высокого уровня фетального гемоглобина (HbF) — до 43 % (в норме — 0,5—2 %). У больных продуцируются дефектные, с ограниченными сроками жизни эритроциты. Атрофия всей лимфатической системы при данной анемии подтверждает дефект стволовых клеток.

Анемию Фанкони необходимо отличать от наследственной семейной апластической анемии с общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития, анемии Эстрена—Дамешека.

Анемия Эстрена—Дамешека. Встречается редко, наследуется как ауто-сомно-рецессивный признак. В 1947 году Эстрен и Дамешек описали семейную панцитопению без аномалий развития в семьях у нескольких

детей в одной семье. Умирают больные при присоединении инфекции на фоне аплазии кроветворения.

Чаще встречается **анемия Блекфена—Дайемонда** — наследственная, парциальная красноклеточная аплазия с избирательным поражением эритропоэза. Передается заболевание по аутосомно-рецессивному типу. Блекфен и Дайемонд выделили эту болезнь в 1938 году. Проявляется она обычно в первые несколько недель жизни, реже — на втором-третьем месяце и очень редко — на первом году жизни. На генетическое происхождение заболевания указывает наличие больных сибсов в одной и той же семье (рецессивная форма наследования). Не исключают и доминантный тип передачи от матери или отца. К сопутствующим аномалиям у больных относятся карликовость, аномалии скелета, мочевых путей, врожденные пороки сердца. Врожденные аномалии развития у таких больных встречаются реже, чем при анемии Фанкони (*табл. 120*). «Костный возраст» у детей с анемией Блекфена—Дайемонда отстает на 4—5 лет. Отмечается характерный морфотип этих детей: волосы напоминают паклю, курносый нос, утолщенная верхняя губа, умное выражение глаз.

В клинической картине анемии Блекфена—Дайемонда выражены бледность, почти с рождения, в дальнейшем кожа приобретает восковидный, а к 5—6 годам в связи с развитием гемосидероза — серый оттенок. В отличие от анемии Фанкони отсутствует геморрагический синдром, периферические лимфоузлы не увеличены, температура тела нормальная. В период развернутой картины заболевания у всех детей отмечают смещение границ сердца, ослабление сердечных тонов, выслушивание на верхушке или у основания систолического шума, особенно при развитии гемосидероза. Электрокардиографические исследования в динамике свидетельствуют о прогрессировании изменений в миокарде предсердий или желудочков: значительное уплощение зубца Т во всех отведениях, иногда отрицательные зубцы Т_н, уплощение зубца Р. Часто отмечается синусовая тахикардия, реже — синусовая брадикардия. По мере прогрессирования заболевания у всех больных красноклеточной аплазией с развитием гемосидероза органов появляется гепатоспленомегалия.

Данные анализов периферической крови указывают на арегенераторный характер анемии с ретикулоцитопенией 0—2%, количеством эритроцитов меньше $1 \cdot 10 \cdot 12/\text{л}$, уровнем гемоглобина до 20 г/л, СОЭ может быть 80 мм/ч. Эритроциты нормохромные, общее количество лейкоцитов и тромбоцитов нормальное.

Приобретенные апластические анемии отличаются от наследственных тем, что могут возникнуть в любом возрасте ребенка при отсутствии врожденных аномалий развития, сопутствующих заболеваний, а также тем, что в той семье, в которой болен ребенок, приобретенная аплазия может появиться без какой-либо связи с этиологическими факторами (идиопатическая). Заболевание может протекать остро, подостро, а также хронически.

ЛЕЧЕНИЕ является сложной задачей. Оно должно быть комплексным и продолжительным.

Дифференциальная диагностика наследственных гипопластических анемий

Основные признаки	Анемия Блекфена —Дайемонда (наследственная парциальная гипопластическая анемия с избирательным поражением эритроидного роста)	Анемия Фанкони (наследственная гипопластическая анемия с общим поражением гемопоэза)
Начало появления гематологических симптомов	В первые 1—2—3 мес жизни, редко — между 1—4 годами	Чаще в 6—8 лет
Семейная частота заболеваний	Редко	Чаще
Врожденные анома- лии развития	Редко (характерны так на- зываемые «малые» врожден- ные аномалии развития)	У большинства детей отставание выражено значительно с пер- вых месяцев жизни. Возможно нормальное развитие
Интеллект	Развит нормально	Нормальный или раз- личная степень ум- ственной отсталости
Пигментация кожи	Серая или серо-черная; по- является через несколько лет; связана с отложением железа в результате гемо- сидероза	Бронзовая, коричнево- бронзовая и редко — черная, предшествует гематологическим симптомам, появля- ется одновременно с ними и редко — после них. Связана с отложением пигмента — меланина
Печень	Увеличена; степень увели- чения пропорциональна дав- ности заболевания	Увеличена редко
Селезенка	В первые годы заболевания обычно увеличена на 1—3 см, затем размеры ее сокраща- ются	Не увеличена
Лимфатические узлы	Не увеличены	Не увеличены
Гематологическая картина: картина перифери- ческой крови	Нормо- или гиперхромная, очень редко — гипохромная анемия, выраженная ретику- лоцитопения. Число лейко- цитов и тромбоцитов нор- мальное, иногда несколько снижено	Пангемоцитопения, ретикулоцитоз, сме- няющийся, по мере прогрессирования заболевания, рети- кулоцитопений

Основные признаки	Анемия Блекфена — Дайемонда (наследственная парциальная гипс-пластическая анемия с избирательным поражением эритроидного роста)	Анемия Фанкони (наследственная гипопластическая анемия с общим поражением гемопоэза)
Миелограмма	Костно-мозговой пунктат — нормо- и реже — гипоцеллюлярный. Избирательная гипоплазия эритроидного роста. Увеличение количества клеток эритроидного ряда до субнормальных величин наступает только в период ремиссии	Содержание миелокариоцитов в костно-мозговом пунктате уменьшено, реже — нормальное. Относительное увеличение количества клеток эритроидного роста
Течение	Хроническое; в препубертатном или пубертатном периоде возможны ремиссии	Хроническое, но менее доброкачественное
Переносимость интеркуррентных заболеваний	Как правило, больные хорошо справляются с интеркуррентными заболеваниями	Часто наступает тяжелое обострение основного заболевания со смертельным исходом

На сегодняшний день успешным методом патогенетической терапии апластической анемии считается аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ). По данным зарубежной литературы, выживаемость после проведения ТКМ от HLA-идентичного родственного донора у детей достигает 60—80%. Однако более 70% больных не имеют таких доноров. Другими альтернативными донорами могут являться фенотипически (но не генотипически) подходящие родственники, частично — генотипически совместимые родственники, гистосовместимые, но неродственные доноры. По данным Европейской группы трансплантации костного мозга, выживаемость от фенотипически идентичных доноров достигает 45%, при однолокусной несовместимости — до 25% и только 11% при двух- и более локусной несовместимости. Эти типы трансплантации у детей раннего возраста более эффективны, чем у взрослых, но требуют более интенсивных режимов подготовки.

В сотрудничестве ведущих детских онкогематологов Австрии, Германии и Швейцарии была предложена программа лечения апластической анемии у детей (Pilot Studio SAA 94), включающая комбинацию различных иммуносупрессивных препаратов (табл. 121).

Иммуносупрессивная терапия включает применение антилимфоцитарного глобулина (ALG) и антиtimoцитарного глобулина (ATC), которые получают путем иммунизации лошадей или кроликов человеческими лимфоцитами или тимоцитами. Эти препараты являются высокоцитотоксическими реагентами и активны против всех клеток крови и костного мозга, включая клетки-предшественники. Антилимфо-

Схема лечения детей с апластической анемией

Препарат	Доза	Дни введения
Антилимфоцитарный глобулин (ALG)	0,75 мл на 1 кг инфузия 8—12 ч	8 дней
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF, нейпоген)	5 мкг на 1 кг 1 раз в сутки, подкожно	28 дней
Циклоспорин А (CsA)	5 мг на 1 кг 2 раза в сутки, per os	28 дней
Метилпреднизолон	20 мг на 1 кг в сутки 10 мг на 1 кг в сутки 5 мг на 1 кг в сутки 2,5 мг на 1 кг в сутки 1 мг на 1 кг в сутки	1—4-й день 5—8-й день 9—11-й день 12—15-й день 16—28-й день

цитарный препарат содержит гетерогенную микстуру антител к лимфоцитам и другим клеткам крови, обладая как цитотоксическим, так и иммуносупрессивным действием.

Антилимфоцитарный глобулин (ALG) дозируется из расчета 0,75 мл на 1 кг в сутки, инфузия в 400 мл физиологического раствора в течение 8 ч ежедневно в течение 8 дней.

Метилпреднизолон назначают: 1—4-й дни — в дозе 20 мг/кг; 5—8-й — в дозе 10 мг на 1 кг в сутки, титруется 24 ч; 9—11-й — в дозе 5 мг на 1 кг в сутки, трехкратно в течение суток в виде короткой инфузии; дни 12—15-й — в дозе 2,5 мг на 1 кг в сутки, короткая инфузия утром; дни 16—19-й (до 28 дня) в дозе 1 мг на 1 кг в сутки, короткая инфузия утром. Метилпреднизолон вводится внутривенно струйно, медленно.

Недавно была установлена стимуляция гемопоэза у больных апластической анемией при введении фармакологических уровней колониестимулирующих факторов. Факторы представляют собой рекомбинантный материал, полученный от клонирования человеческих генов. Рекомендуются использовать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF, препарат нейпоген). Его вводят в дозе 5 мкг на 1 кг в день подкожно 1 раз в день в течение 28 дней.

Эффективным иммуносупрессивным агентом является циклоспорин А (CsA) — грибковый циклический андекопептид и специфический Т-клеточный ингибитор, предупреждающий продукцию IL-2 и гамма-интерферона, но не колониестимулирующих факторов.

Циклоспорин А (CsA, Sandimmun) назначается параллельно с колониестимулирующим фактором с первого дня, в суточной дозе 5 мг на 1 кг, разделенной на два приема внутрь через каждые 12 ч.

Присоединение вторичной инфекции является показанием для применения антибиотиков широкого спектра действия.

Антивирусная терапия ацикловиром в суточной дозировке 15 мг на 1 кг применяется тем больным, у которых апластическая анемия могла иметь вирусную этиологию.

В целях уменьшения анемии больные должны обеспечиваться эритроцитами, по необходимости — в виде отмытых размороженных или пропущенных через биофилтры, с целью снижения риска сенсibilизации антигенами лейкоцитов. Как и тромбоциты, облученные эритроциты показаны для иммуносупрессивных пациентов или кандидатов на трансплантацию. Уровень гемоглобина должен быть поднят до уровня оптимальной активности жизненных процессов (он составляет примерно 90 г/л). Больные с хронической анемией хорошо адаптируются к гипоксии, и уровень гемоглобина 60 г/л для них может быть оптимальным. В этом случае трансфузию не проводят. Частые трансфузии ведут к перегрузке железом и аккумуляции его во внутренних органах. Необходимо контролировать уровень сывороточного ферритина. Связывание железа начинают при концентрации ферритина 500 нг/мл. У более старших пациентов время начала связывания железа наступает после 50 инфузий эритроцитов.

При неэффективности медикаментозного лечения используется спленэктомия. Удаление селезенки преследует цель существенного уменьшения иммунологических нарушений, повинных в угнетении кроветворения.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии составляют обширную группу анемических состояний различной этиологии, общим признаком которой является патологически повышенное разрушение эритроцитов.

Известно, что средняя продолжительность жизни эритроцитов не превышает 100—120 дней. Гемолитической анемии свойственно укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Гемолиз может происходить внутриклеточно или же внутрисосудисто. Повышенный гемолиз, независимо от его причины, сопровождается клиническими и лабораторными признаками.

Основные из них следующие:

1) развитие анемии; для гемолитической анемии характерен регенераторный тип эритропоеза, что проявляется увеличением количества эритроидных клеток в костном мозге и повышением количества ретикулоцитов в периферической крови;

2) наличие желтухи за счет повышения уровня свободного билирубина в сыворотке крови;

3) повышение концентрации билирубина желчи (плейехолия желчи) как следствие избыточного поступления свободного билирубина в гепатоциты;

4) гиперхолия кала и наличие уробилина в моче как результат повышенного поступления в кишечник уробилиногена и образования стеркобилиногена;

5) при преимущественно внутрисосудистом гемолизе в моче может появиться гемосидерин или же неизмененный гемоглобин.

Различают гемолитические анемии врожденные (наследственные) и приобретенные. К наследственным анемиям относятся:

- гемоглобинозы;
- микросфероцитарная гемолитическая анемия Минковского—Шофара;
- ферментопатии (дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов);
- нормобластоз плода.

Приобретенные гемолитические анемии:

- аутоиммунная гемолитическая анемия;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- анемии вследствие отравления гемолитическими ядами;
- анемии, возникающие при вливании несовместимой по группе или резус-фактору крови.

Наследственные гемолитические анемии. Различают термины гемоглобинопатии и гемоглобинозы. Под гемоглобинопатиями понимают любые нарушения в строении гемоглобина. Те из них, которые сопровождаются развитием малокровия, получили название гемоглобинозов.

ГЕМОГЛОБИНОЗЫ — неоднородная по своей природе группа заболеваний, характерной особенностью которых является наличие аномального гемоглобина, обусловленного нарушением структуры или синтеза цепей глобина (серповидно-клеточная анемия, талассемия и др.).

Гемоглобин — белок, представляющий собой глобиновые, полипептидные цепи, связанные с геминовой группой. Глобиновые цепи называются альфа-, бета-, гамма-, дельта-цепями. В большинстве гемоглобинов глобиновые цепи попарно одинаковы и обозначаются: альфа-2-бета-2 (**НЬА**), альфа-2-гамма-2 (**НЬF**), альфа-2-дельта-2 (**НЬА2**), НЬ Говер 2.

В процессе онтогенеза происходит смена синтезов различных типов нормальных гемоглобинов, связанная с особенностями снабжения организма кислородом. Так, для эмбриона источником кислорода является материнская интерстициальная жидкость, и в этот период синтезируется эмбриональный гемоглобин, его разновидности обозначают как Говер 1, Говер 2 и Портленд. Плод получает кислород через плаценту. У него синтезируется фетальный гемоглобин — **НЬF**. Новорожденный кислород получает через легкие при дыхании, у него происходит синтез гемоглобина, характерного для взрослых (*adultus*), — **НЬА**, **НЬА2**, продукция которого резко увеличивается. В то же время уменьшается продукция гемоглобина фетального: у новорожденных его содержание составляет в среднем 80%, к шести месяцам оно снижается до 20%, к концу первого года — до 3—5%. У детей старшего возраста и взрослых количество **НЬF** не превышает 1% общего гемоглобина. Гемоглобин А (**НЬА**) составляет более 90% общего гемоглобина взрослых людей, около 2% гемоглобина взрослых представлено **А2** гемоглобином (**НЬА2**).

СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ (НЬS). Форма гемоглобиноза, характерной особенностью которого является наличие мутантного аутосомного гена, приводящего к замене валина на глутаминовую кислоту в шестом положении бета-цепи глобина.

Этот вид анемии широко распространен среди населения тропической Африки и в некоторых областях Индии, реже встречается в странах Средиземноморья, Ближнего и Среднего Востока, Грузии, Азербайджане, Америке. В последнее время серповидно-клеточная анемия стала встречаться и в Западной Европе.

Серповидно-клеточная анемия описана в начале XX в., когда в 1910 году J.B. Herrick открыл эритроциты серповидной формы в крови больного тяжелой анемией. В 1949 году L. Pauling установил аномальный тип гемоглобина при этом заболевании, а в дальнейшем V.M. Ingram (1956) доказал, что HbS от нормального HbA отличается тем, что в положении 6 бета-полипептидной цепи глютаминовая кислота замещена валином.

ЭТИОЛОГИЯ. Предполагают, что замещение глютаминовой кислоты валином произошло впервые при инвазии плазмодия малярии как защитный акт, который затем стал наследоваться. Считается, что наличие в организме гена серповидно-клеточной анемии придает больному определенную степень резистентности к малярии. Наследуется заболевание аутосомно и носит кодоминантный характер, поскольку нарушения выявляются у обоих партнеров. В результате наблюдается высокий уровень заболеваемости и смертности, обусловленный гомозиготностью.

ПАТОГЕНЕЗ. Замещение глютамина валином приводит к тому, что при pH 8,6 у HbS вместо отрицательного электрического заряда, характерного для HbA, появляется нейтральный, а это усиливает связь одной молекулы гемоглобина с другой. Смена заряда ведет к развитию у всей молекулы HbS структурной неустойчивости и к уменьшению растворимости восстановленной (отдавшей кислород) формы HbS. По некоторым данным, HbA, отдавший кислород, растворим вдвое меньше HbA, насыщенного кислородом.

Возникновение серповидных эритроцитов является следствием пониженной растворимости гемоглобина, отдавшего кислород. Установлено, что растворимость же HbS при отдаче кислорода уменьшается в 100 раз. Внутри эритроцита Hb переходит в состояние геля, а при пониженном парциальном давлении кислорода осаждается в виде тактоидов — веретенообразных остроконечных кристаллов. Тактоиды растягивают эритроциты, придавая им форму серпа или молодого месяца. Деформированные и удлинненные эритроциты ригидны, мембрана их клеток повреждается. Серповидно-клеточные эритроциты подвергаются фагоцитозу клетками ретикулоendoцитарной системы и разрушению (гемолизу).

Кислород считают наиболее важным физиологическим фактором полимеризации HbS, уменьшение его концентрации в HbS определяет степень полимеризации. Образованию геля внутри эритроцита способствуют и другие факторы: ацидоз (уменьшение показателя pH от 8,5 до 6,5, что снижает степень сродства гемоглобина к кислороду и этим способствует образованию геля), повышение температуры (до 37° C), прием некоторых медикаментов.

появление серповидных эритроцитов значительно повышает вязкость крови, что, в свою очередь, уменьшает скорость кровотока и приводит к закупорке мелких капилляров, обуславливая развитие ишемии или некрозов. Наибольшая вероятность закупорки мелких сосудов возникает в тех участках, где условия кровотока и низкое напряжение кислорода способствуют образованию серповидных эритроцитов. Такими местами чаще всего являются селезенка и костный мозг. Но не исключено поражение любого участка сосудистой системы.

Образование серповидных клеток имеет значение в дальнейшем патогенезе болезни, S-эритроцит теряет пластичность, подвергаясь гемолизу, повышается вязкость крови, возникают реологические нарушения, поскольку серповидные эритроциты застревают в капиллярах с последующими тромбозами (окклюзией) сосудов. В кровоснабжаемых участках тканей вследствие тромбозов возникают инфаркты, сопровождаемые гипоксией. Последняя способствует образованию новых серповидноклеточных эритроцитов и гемолизу.

У гетерозигот HbS составляет 20—45%, у гомозигот — 60—99 % общего гемоглобина. Заболевание отчетливо проявляется после 6 месяцев жизни ребенка, когда в норме HbF замещается на HbA. У больных же происходит замещение на HbS. Болезнь протекает в виде чередований кризов с ремиссиями. Кризы могут провоцироваться интеркуррентными заболеваниями, климатическими условиями, экстремальными ситуациями.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. При обследовании больных выявляются бледность кожи и слизистых оболочек, желтушность, усиливающаяся с возрастом. У младших детей начиная с 6 месяцев пальпируется селезенка, однако уже к 8 годам спленомегалию обнаруживают редко. Это объясняется развитием фиброза на фоне повторных инфарктов, что приводит к исчезновению спленомегалии.

У 60% детей, страдающих серповидно-клеточной анемией (СКА), выявляют гепатомегалию. Нередко отмечают кардиомегалию, при этом над областью сердца выслушиваются различной интенсивности шумы. Характерным симптомом является аденопатия, инволюция миндалин и аденоидов у таких детей происходит медленно. В желчном пузыре выявляются камни (холелитиаз), довольно часто встречается язва двенадцатиперстной кишки.

Больные СКА имеют характерный только для этого заболевания внешний вид: удлинённый нижний сегмент тела, дорсальный кифоз и люмбалльный лордоз, куполообразное («готическое») нёбо, выступающий лоб и «башенный» череп, значительное удлинение конечностей, которое зависит от замедления процессов окостенения в эпифизах, общей задержки созревания костей. Нарушения процессов роста у этих детей отличаются разнообразием: в возрасте до 3 лет, как правило, нет отставания от сверстников, затем отмечается некоторая задержка до 7—8 лет, а во взрослом возрасте больные имеют нормальный рост или даже несколько выше. Причину противоречивостей в отношении роста объясняют физиологическими особенностями детского организма, наличием позднего пубер-

татного созревания: у мальчиков пубертатный возраст наступает в 16—18 лет, у девочек в 15—17 лет. Отмечают уменьшение секреции половых гормонов и недостаток цинка и фолиевой кислоты в крови, что в некоторой мере объясняет отставание в половом развитии, однако уровень интеллектуального развития у этих больных, как правило, нормальный.

Течение заболевания хроническое и характеризуется повторными гемолитическими кризами, определяющими тяжесть течения заболевания и его особенности. Различают два типа кризов: I — клинические (болевые или вазоокклюзионные, ревматоидные и абдоминальные), при которых показатели состава гемоглобина и ретикулоцитов в основном не отличаются от нормы; II — гематологические (апластические, гипергемолитические, мегалобластные и секвестрационные), с резким снижением уровня гемоглобина и выраженным ретикулоцитозом. Нередко кризы сочетаются.

Клинические кризы (болевые, вазоокклюзионные, ревматоидные и абдоминальные) начинаются на 2—3-м году жизни ребенка. Они провоцируются инфекционными заболеваниями, лихорадкой, дегидратацией организма, физическим переутомлением. Клиническая картина зависит от места большего поражения сосудов серповидными эритроцитами.

Болевой синдром связан с возникновением инфарктов вследствие окклюзии серповидными эритроцитами сосудов. Инфаркты могут быть в костном мозге, костях и надкостнице, периартикулярных тканях суставов. Основной признак вазоокклюзионных кризов — боль различной интенсивности, сопровождающаяся температурной реакцией, отеком в области поражения, иногда воспалительной реакцией. Окклюзия плюсневых и пястных костей проявляется синдромом дактилита, ревматоидного криза («hand-foot syndrome»). Эти кризы чаще встречаются у детей в возрасте 1—5 лет. Рентгенологически обнаруживаются остеолитические и остеосклеротические изменения. В костном мозге возникают некрозы, инфаркты, развивается жировая эмболия, для которой характерны повышение температуры, беспокойство, тревога, расстройство сознания, кома и другие нарушения психоневрологического статуса. Изменения со стороны легких могут заключаться в одышке, кровохарканье. Расстройства сердечной деятельности характеризуются тахикардией, цианозом. Могут быть петехии, преимущественно на коже груди. Всегда наблюдается гипоксия, иногда возникают тромбоцитопения и клиническая картина ДВС-синдрома. Диагностическим признаком жировой эмболии может служить появление жирных кислот в моче и/или слюне. Большое значение придается исследованию глазного дна, при котором обнаруживаются жировые эмболы в сосудах клетчатки.

Гематологические кризы встречаются у детей чаще. Выделяют четыре вида кризов: апластический, гипергемолитический, мегалобластный и секвестрационный. Наиболее тяжелый — апластический криз, чаще наблюдающийся у детей 5—8 лет. В результате временного прекращения образования эритроцитов резко падает уровень гемоглобина, исчезают ретикулоциты. Наступает аплазия только красного ростка; нарушения лейко- и тромбоцитопоеза, как правило, нет. Отмечаются бледность кожи и слизистых оболочек, лихорадка, боли. Боли могут быть в костях,

почти всегда бывают явления сердечной недостаточности. При этом в крови содержится около 20 г/л гемоглобина.

Гипергемолитический криз развивается в результате резкого гемолиза эритроцитов. Кроме бледности и лихорадки, для этого криза характерно нарастание желтушности. Мегалобластный криз имеет много общего с апластическим, но в данном случае, кроме резкого снижения гемоглобина и ретикулоцитов, в костном мозге происходит мегалобластная гиперплазия красного ростка. При этом кризе большое значение придается хроническому дефициту фолиевой кислоты.

Секвестрационный криз происходит при захвате серповидных эритроцитов селезеночными синусами, которые являются местом гибели утративших свою пластичность S-эритроцитов. Кризы такого рода наблюдаются у детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет, при этом селезенка поражается чаще печени. Быстрое увеличение селезенки, лобledning кожи и слизистых оболочек сопровождаются рвотой, напряжением мышц живота из-за болезненности селезенки, симптомами сердечной недостаточности. У детей со спленомегалией отмечаются частые рецидивы, и это нередко приводит к смертельному исходу.

Данные лабораторных исследований прежде всего характеризуются постоянным присутствием серповидных эритроцитов в периферической крови. Обнаруживаются также анизо- и пойкилоцитоз, гипохромия и полихроматофилия, овалоцитоз, микро- и макроцитоз, встречаются кольца Кебота, нормоциты и тельца Жолли. При дополнительных исследованиях устанавливают повышенную осмотическую резистентность эритроцитов, повышенный или в пределах нормы уровень сывороточного железа. Кроме того, исследование системы гемостаза показывает наличие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови во время вазоокклюзионных кризов (повышение VIII фактора, увеличение числа тромбоцитов, накопление продуктов деградации фибриногена).

Исследование миелограммы свидетельствует о гиперплазии всех ростков с преобладанием эритроидного, нередко изменения по мегалобластному типу.

Постоянно низкая концентрация гемоглобина и эритроцитопения, устранение функции селезенки («функциональная аспления»), утраченная возможность к фагоцитозу клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров (макрофаги блокированы S-эритроцитами) повышают восприимчивость больного к инфекционным заболеваниям, особенно к сальмонеллезу, пневмококковому менингиту и септицемии.

Дифференциально-диагностические критерии СКА представлены в таблице 122.

ЛЕЧЕНИЕ. Специальных методов лечения серповидно-клеточной анемии не существует. Лечение, по своей сути, носит симптоматический характер и в период обострения направлено на уменьшение проявлений криза, особенно — тромбоза. Применяют комплексную фармакотерапию. Методом выбора являются анальгетики. Кроме обезболивающих препаратов, важное значение приобретает адекватное обеспечение жидкостью. Установлено, что гемодилюция уменьшает возможность обра-

Основные дифференциально-диагностические признаки гемолитических анемий и вирусного гепатита

Симптомы	Нозологические формы			
	Наследственный микросфероцитоз	Аутоиммунная гемолитическая анемия	Энзимопеническая гемолитическая анемия	Вирусный гепатит
Наличие заболеваний у родственников	+	-	+	-
Бледность	+	+	+	-
Желтуха	+	+	+	+
Спленомегалия	+	+	±	-
Снижение содержания НЬ	+	+	+	-
Уменьшение количества эритроцитов	+	+	+	-
Гемоглобинемия	-	-	+	-
Гемоглобинурия	-	-	+	-
Цвет мочи	Желтый	Желтый	Темный	Цвета пива
Увеличение неконъюгированного билирубина	+	+	+	-
Понижение осмотической резистентности эритроцитов	+	±	-	-
Микросфероцитоз	+	±	-	-
Прямой тест Кумбса	-	+	-	-
Активность аминотрансфераз	Норма	Норма	Норма	Повышена
Эффективность глюкокортикоидных гормонов	-	+	-	+
Эффективность спленэктомии	+	±	±±	-

Примечание.

+ симптом выражен постоянно; ± симптом выражен непостоянно;

- симптом отсутствует

зования серповидно-клеточных эритроцитов, обеспечивает уменьшение вязкости крови, повышение подвижности S-эритроцитов, вызывающих окклюзию капилляров. Используют внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида, 5%-го раствора глюкозы, низкомолекулярного декстрана.

В тяжелых случаях применяют трансфузии здоровых отмытых размороженных эритроцитов.

Назначают ингибиторы образования серповидных эритроцитов, в частности препараты цинка, повышающие химическое сродство гемоглобина к кислороду (цинк уменьшает число эритроцитов, имеющих

необратимо серповидную форму, благодаря воздействию на мембранную проницаемость). Такой же эффект обнаружен у новокаина (прокаина). Во время окклюзионных кризов показан эритроцитоз с последующим введением отмытых здоровых эритроцитов. Показана оксигенотерапия, а при наличии инфекции — антибиотики. Могут быть рекомендованы частичные заменные переливания крови, особенно при подготовке к оперативным вмешательствам.

ПРОГНОЗ. Важное значение имеет социальное положение в стране, доступность медицинской помощи. Следует отметить, что со временем серповидно-клеточная анемия принимает более доброкачественное течение и большинство больных достигает взрослого возраста.

ПРОФИЛАКТИКА. Эффективные способы профилактики кризов отсутствуют, приобретает значение предохранение больного от воздействия факторов, провоцирующих образование серповидных эритроцитов (гипоксии, ацидоза, дегидратации, холода, тяжелых физических нагрузок, инфекционных заболеваний). Всем больным СКА целесообразно назначать фолиевую кислоту для ликвидации часто имеющегося дефицита этого витамина. Профилактика рождения больного ребенка состоит, по возможности, в массовом обследовании намеревающихся вступить в брак. Консультация генетика необходима в тех случаях, когда оба супруга являются носителями HbS, для осведомленности их о возможности рождения больного ребенка. Большое значение приобретает пренатальная диагностика СКА путем определения генотипа плода на ранних стадиях, когда мать еще может принять решение о прерывании беременности.

ТАЛАССЕМИИ. Это гетерогенная группа наследственно обусловленных гипохромных анемий, имеющих различную тяжесть течения, в основе которых лежит нарушение структуры цепей глобина. Термин «талассемия» дословно обозначает «анемия морского побережья», так как распространена она в основном в странах побережья Средиземного и Черного морей (Италия, Греция и др.). Эндемичными по талассемии являются низменные районы Азербайджана и Грузии. Наблюдается она у населения Юго-Восточной Азии, Африки, островов Тихого океана. Отдельные спорадические случаи встречаются во всех районах земного шара, они являются спонтанно возникшими мутациями или занесены из районов с большой частотой бета-талассемийного гена.

Различают альфа- и бета-талассемию. При альфа-талассемии нарушен синтез альфа-цепей гемоглобина, а в основе бета-талассемии лежит наследственное угнетение синтеза бета-цепей, входящих в состав HbA. Описаны случаи гамма-, дельта-, бета/дельта-талассемии с нарушением синтеза соответствующих цепей глобина. Чаще встречается бета-талассемия.

ЭТИОЛОГИЯ. При талассемии наблюдается нарушение количественных соотношений HbA и HbF, обусловленное наследственным угнетением синтеза альфа-, бета- или других полипептидных цепей, входящих

в состав гемоглобина, что связано с повреждением (делецией) гена, ответственного за их синтез, или с наличием аномальной мРНК.

ПАТОГЕНЕЗ. Молекулярную основу патогенеза талассемии составляет генетический дефект, который состоит в том, что в клетках у части больных функционирует аномальная мРНК, а у других происходит делеция генетического материала, что в конечном итоге приводит к снижению или отсутствию синтеза одной из полипептидных цепей гемоглобина. Известно, что в норме синтез полипептидных цепей гемоглобина сбалансирован и количество альфа- и не альфа-цепей одинаково. Нарушение синтеза одной из них приводит к нарушению баланса. Так, недостаточный синтез бета-цепей при сохранной продукции альфа-цепей приводит к избытку свободных альфа-цепей, и наоборот. Цепь глобина, которая избыточно продуцируется, откладывается в эритроидных клетках. При электронной микроскопии обнаруживаются избыточные альфа-цепи в эритрокариоцитах, ретикулоцитах. Эти цепи — главная причина неэффективного эритропоэза при бета-талассемии.

Изолированные цепи гемоглобина, особенно альфа-цепи, более лабильны и менее устойчивы к денатурирующим воздействиям по сравнению с тетрамером гемоглобина. Их окисление и последующая агрегация на мембране вызывают ее повреждение. Этот процесс сопровождается перекисным окислением липидов и белков мембраны эритроидных клеток, высокоактивными свободными радикалами кислорода, образующимися при самоокислении изолированных цепей. Оба процесса вызывают гибель эритроидной клетки. Эритрокариоциты разрушаются в костном мозге, а эритроциты и ретикулоциты периферической крови — в селезенке. Все это приводит к развитию анемии. При бета-талассемии в эритроцитах происходит избыточное накопление фетального гемоглобина (HbF), который обладает повышенным сродством к кислороду, в результате растет тканевая гипоксия, нарушаются рост и развитие ребенка. Избыток миелокариоцитов в скелете вызывает деформацию костей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ бета-талассемии весьма характерны. Различают малую и большую талассемию.

Малая талассемия, гетерозиготная бета-талассемия, чаще всего протекает при нерезко выраженных проявлениях гемолитической анемии. Концентрация гемоглобина в среднем на 2—3 г/л ниже нормального возрастного уровня. Эритроциты гипохромные, микроцитарные, отмечаются пойкилоцитоз, овалоцитоз и часто грубые базофильные включения. Уровень железа в сыворотке крови в норме или повышен. Диагноз ее подтверждается повышенным содержанием HbA₂ (2—6%).

Большая талассемия — это гомозиготная форма бета-талассемии (болезнь Кули, мишеневидно-клеточная анемия), описана в 1925 году Кули и Ли. При этой форме аномалии бета-цепь глобина вообще не синтезируется. Проявления большой талассемии обычно начинаются на первом году жизни. Характерны бледность, тяжелая анемия, гемоглобин — до 60—20 г/л, эритроциты — до $3\text{--}2 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Дети отстают в физическом развитии. Кожа бледная, с выраженным желтушным окрашиванием. Кро-

ме анемии и желтухи для талассемии характерны отставание в росте и изменения в костной системе (особенно со стороны костей черепа), деформация черепа, приводящая к формированию «лица больного анемией Кули» — башенный череп, увеличение верхней челюсти, отдаление орбит и монголоидный разрез глаз, выступание резцов и клыков с нарушением прикуса.

Ранний и частый признак большой талассемии — значительное увеличение селезенки и печени. Гепатомегалия является следствием гемосидероза и заканчивается фиброзом, который при сочетании с интеркуррентными инфекциями приводит к циррозу печени. При развитии гиперспленизма на фоне лейко- и тромбоцитопении развиваются вторичные геморрагии, инфекционные осложнения. Начиная примерно с 8—10 лет возникают осложнения, связанные с перенасыщением органов железом (с гемосидерозом внутренних органов). Гемосидероз миокарда и сердечная недостаточность — основные причины смерти больных анемией Кули. Фиброз поджелудочной железы осложняется сахарным диабетом, может развиваться калькулезный холецистит. Снижение концентрационной способности почек, постоянная аминоацидурия усугубляют гипоксическую дистрофию. Продолжительность жизни таких больных составляет обычно 5—8 лет.

Рентгенологически определяется симптом «волосатого черепа» или «ежика», так называемый игольчатый периостоз. В длинных трубчатых костях расширены костно-мозговые полости, кортикальный слой истончен, часты патологические переломы.

Наблюдается выраженная гипохромная анемия. Среди эритроцитов преобладают микросфероциты, осмотическая резистентность их повышена. Отмечается раздражение эритроидного ростка костного мозга. Диагноз гомозиготной формы бета-талассемии подтверждается выявлением повышенного содержания фетального гемоглобина (HbF до 3,5—7%).

Альфа-талассемия. Синтез альфа-цепи глобина контролируется двумя парами генов, поэтому возможны различные варианты этой формы гемолитической анемии.

Гомозиготная форма альфа-талассемии характеризуется полным отсутствием альфа-цепи. У плода не синтезируется фетальный гемоглобин. Плод гибнет внутриутробно при появлении водянки.

Клинические проявления гетерозиготной формы альфа-талассемии сходны с таковыми при гетерозиготной форме бета-талассемии. Отмечается умеренное малокровие с мишеневидными эритроцитами, их базофильной пунктацией. Однако при альфа-талассемии не увеличивается содержание ни фетального, ни A2-гемоглобина. Обычно по этим критериям и диагностируется альфа-талассемия.

Одним из вариантов альфа-талассемии является гемоглобиноз H. HbH состоит из 4 бета-цепей. Он нестойк, развивается выраженная гемолитическая анемия. Эритроциты мишеневидные, с базофильной пунктацией. В отличие от других форм талассемии при гемоглобине H в эритроцитах при инкубации с крезиловым ярким голубым выявляются мелкие включения, представляющие собой выпавший в осадок HbH.

ЛЕЧЕНИЕ. Оно состоит в основном из трансфузионной терапии отмытыми размороженными эритроцитами и введения хелатора десферала, способствующего экскреции с мочой значительных количеств железа, особенно при насыщении организма аскорбиновой кислотой.

Лечение талассемии начинается уже с первых месяцев жизни частыми гемотрансфузиями. Частые гемотрансфузии даже отмытых размороженных эритроцитов влекут за собой опасность развития гемосидероза, для предупреждения которого применяют десферал: после каждого переливания эритроцитарной массы в течение нескольких дней внутримышечно вводят десферал в суточной дозе для детей 250—500 мг. После такого курса лечения у детей отмечают меньшее отставание в физическом развитии и снижение проявлений талассемии, уровень гемоглобина при этом поддерживается не ниже 95 г/л.

Назначают препараты, необходимые при напряженном эритропоэзе, в частности, фолиевую кислоту и витамин B_{12} , другие витамины группы В (B_1 , B_6 , B_{15}) и витамин Е. Аскорбиновая кислота способствует выведению избытка железа из организма, и ее включают в систему терапии. Применение глюкокортикоидов считается неоправданным. При явлениях гиперспленизма положительный результат может дать спленэктомия. При гемоглобинозе Н не следует назначать сульфамиды, так как они вызывают осаждение НbН. Во время кризов, кроме описанных мероприятий, больным проводят профилактическое лечение ДВС-синдрома (гепарин, курантил, реополиглюкин).

МИКРОСФЕРОЦИТАРНАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (БОЛЕЗНЬ МИНКОВСКОГО—ШОФФАРА) относится к наследственным заболеваниям, в основе которых лежит нарушение структуры белка в мембране эритроцита.

Немецкий терапевт Оскар Минковский выделил заболевание из группы гемолитических синдромов, а спустя 7 лет (в 1907 году) французский терапевт Анатолий Шоффар обнаружил у этих больных снижение резистентности эритроцитов и связанное с этим усиление гемолиза.

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского—Шоффара) широко распространен в странах Европы, реже встречается в Африке. На 1 млн населения приходится 200—300 случаев микросфероцитоза. Наследуется это заболевание по доминантному типу аутосомно, все больные являются гетерозиготными носителями гена болезни.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Более чем 100-летняя история изучения заболевания не позволила окончательно разрешить вопрос о природе сфероидального изменения эритроцитов и преждевременной их гибели. Однако в настоящее время считают, что сущность патологического процесса заключается в дефекте структуры мембраны эритроцитов. В 1968 году V. Weed и F. Bawdier предположили, что в основе наследственного сфероцитоза лежит генетически обусловленная аномалия мембранного белка — энзима. Несколько позже было показано, что при наследственном микросфероцитозе отсутствует белок мембраны эритроцитов — спектрин. Костный мозг при этом продуцирует неполноцен-

ные эритроциты, отличающиеся от нормальных тем, что они меньшего диаметра и имеют форму не двояковогнутой линзы, а двояковыпуклой, вследствие чего и названы микросфероцитами.

Наследственно измененные протеины клеточной мембраны обуславливают нарушение формирования нормальных контрактильных фибрилл. Это, в свою очередь, приводит к патологическому изменению формы эритроцита. Белок, подвергшийся мутационным изменениям, нарушает транспорт катионов, что способствует возникновению сфероцитоза, снижению осмотической резистентности[™], преждевременной гибели эритроцитов (рис. 92). Мембрана таких эритроцитов обладает повышенной проницаемостью для ионов натрия. Это приводит к их набуханию. Сферическая форма эритроцитов и особенности структуры белка их мембраны нарушают способность эритроцитов изменять свою форму в узких местах кровотока, что приводит к их повреждению и разрушению. Основным местом гемолиза является селезенка. Исследования показали, что продолжительность жизни эритроцитов у таких больных составляет 8—15 дней вместо 90—120 у здоровых людей.

Изменение белка в мембране эритроцита — первопричина дефекта красных кровяных клеток; нарушение транспорта катионов — вторично. Этой точки зрения в настоящее время придерживается преобладающее число исследователей. Существует мнение, что изменения белка вто-



Рис. 92. Основные этапы патогенеза наследственного микросфероцитоза

ричны, поскольку они обнаруживаются не только **при** наследственном сфероцитозе, но и при аутоиммунной гемолитической анемии.

Обобщая данные литературы, основные патогенетические звенья наследственного микросфероцитоза можно представить в следующем виде.

Наследственный дефект мембраны эритроцита приводит к повышенной проницаемости ее для ионов натрия, что, в свою очередь, содействует возрастанию интенсивности гликолиза, повышению интенсивности метаболизма липидов, потере поверхностных субстанций, изменению объема клетки, формированию стадии макроцита.

Макроциты при движении на уровне селезенки начинают испытывать механическое затруднение, в связи с чем они длительно задерживаются в красной пульпе, подвергаясь всем видам неблагоприятных воздействий (гемоконцентрация, изменение pH, активная фагоцитарная система). Неблагоприятные условия обмена в селезенке способствуют повреждению мембраны, что еще более увеличивает сферичность клетки и содействует формированию стадии микроцитов. Уменьшенный внутриклеточный pH микросфероцитов способствует торможению их гликолитической активности в условиях недостаточного снабжения глюкозой в микрососудах селезенки, что сопровождается снижением активности транспорта ионов, повышением осмотического содержания клетки и осмотическим лизисом.

Селезенка при данном заболевании, по мнению ряда авторов, активно наносит эритроцитам повреждение, содействуя еще большей фрагментации эритроцитарной мембраны и сферуляции. Этот факт нашел подтверждение в электронно-микроскопических исследованиях, которые обнаружили в эритроците ультраструктурные изменения, выражающиеся утолщением клеточной мембраны, ее разрывами и образованием вакуолей.

Через 2—3 пассажа через селезенку микросфероцит подвергается лизису и фагоцитозу. Фагоцитарная гиперактивность селезенки, в свою очередь, вызывает прогрессирующую гиперплазию органа и дальнейшее повышение его фагоцитарной активности. Нормализация срока жизни эритроцитов после операции свидетельствует о том, что только фагоцитарная активность селезенки опасна для сфероцита, печень же в этом отношении остается интактной. То же самое подтверждается и исследованиями с радиоактивным хромом, выявляющими резкое повышение радиоактивности печени и селезенки при аутоиммунных гемолитических анемиях и только селезенки — при сфероцитозе. Следовательно, при сфероцитозе гемолиз зависит в основном от формы эритроцита. Селезенка является местом деформации и гибели эритроцитов.

Гемолитический процесс при наследственном микросфероцитозе приводит к анемии и гипоксии, гиперцеллюлярной реакции костного мозга с выбросом в периферическую кровь эритроидных клеток, усиленному образованию и экскреции желчных пигментов.

Большой интерес представляют работы, в которых было показано, что в эритроцитах больных наследственным микросфероцитозом, инкубируемых в среде без глюкозы, происходит прогрессивное снижение содержания липидов (преимущественно холестерина, сфингомиелина и

лецитина), которое предшествовало уменьшению осмотической стойкости. Добавление глюкозы замедляло, но не предупреждало потери точных липидов сфероцитами. Фосфолипиды, как установлено, принимают участие в транспорте катионов через клеточную мембрану, и обмен их ускоряется при увеличении скорости вхождения натрия в клетку. Эти компоненты необходимы для поддержания постоянства структуры липопротеидного слоя мембраны, и ускоренный их метаболизм в сферocyтах, обусловленный повышенной скоростью транспорта натрия, приводит к потере мембранных компонентов клетки.

В эритроцитах, утрачивающих как холестерин, так и фосфолипиды (что провоцируется нарушением гемостаза, в первую очередь в отношении глюкозы, и приводит к прогрессированию микросфероцитоза), нарушения мембраны необратимы, и такие клетки нежизнеспособны *in vivo*. Определенное значение в изменении формы эритроцитов имеет пониженное содержание в клетке АТФ, так как механические свойства эритроцитов (способность к деформации и фильтруемость) резко уменьшаются при падении уровня этого макроэрга в клетке, что сопровождается появлением микросфероцитоза.

Эритроциты больных наследственным микросфероцитозом обладают, таким образом, следующими особенностями метаболизма: повышенным аутогемолизом, частично корригируемым глюкозой и АТФ, увеличенной скоростью гликолиза (последний аномально чувствителен к лишению глюкозы), повышенной скоростью прохождения натрия через клеточную мембрану, увеличенной потерей холестерина при инкубации в среде, содержащей глюкозу, и ускоренной и равномерной утратой липидов (холестерина и фракций фосфолипидов) при инкубации этих клеток в среде, лишенной глюкозы.

Разрушение эритроцитов начинается в периферической крови и заканчивается в макрофагах, в которых из гемоглобина образуется билирубин и выделяется им в периферическую кровь. Этот неконъюгированный (свободный) билирубин не выводится почками, поскольку содержит высокомолекулярное соединение глобин, задерживаемый внутренним слоем капсулы Шумлянскогo— Боумена. С током крови билирубин попадает в печень, там гепатоциты отщепляют глобин и образуют новое соединение, состоящее из порфириновой цепи. Это соединение выделяется желчью и называется конъюгированным билирубином. Являясь низкомолекулярным соединением, последний свободно проходит почечный фильтр. Неконъюгированный билирубин (дает «непрямую» реакцию с диазореактивом), нерастворимый в воде, в печеночной клетке соединяется с глюкуроновой кислотой, которая придает ему растворимость в воде, способность проходить через почечный фильтр и быструю (прямую) реакцию с диазореактивом.

Неконъюгированный билирубин (гемобилирубин) в больших концентрациях токсичен, растворяется в жирах и легко проникает в нервные клетки коры головного мозга, расстраивая в них процессы окислительного фосфорилирования. Для проникновения неконъюгированного билирубина в печеночную клетку необходимо наличие активного фермента глюкуронилтрансферазы. Таким образом, уровень гипербилиру-

бинемии зависит как от количества внутриклеточно распадающихся эритроцитов, так и от функциональных способностей печеночной клетки «обезвреживать» этот билирубин, переводить его в водорастворимый билирубиндиглюкуронид.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Первые признаки заболевания могут проявиться и в детском возрасте, но чаще — в юношеском и зрелом. При заболевании микросфероцитозом отмечают желтуху, анемию, спленомегалию, изменение скелета.

В течение длительного времени единственным признаком заболевания является желтушное окрашивание склер и кожи. Течение волнообразное. Причиной усиления гемолиза и, соответственно, ухудшения состояния чаще всего является инфекция, переохлаждение, беременность. Развивается слабость, появляется одышка и учащенное сердцебиение при физической нагрузке. Степень интенсивности желтухи может быть различной: от незначительной до резко выраженной. С каждым обострением желтушность усиливается. У детей первых месяцев жизни с функциональной слабостью гепатоцитов гипербилирубинемия бывает особенно высокой с резко выраженной желтухой и поражением ядер головного мозга (ядерная желтуха).

У детей старшего возраста проявление заболевания (кризов) нередко осложняется желчно-каменной болезнью, причем билирубиновые камни при рентгеноскопическом исследовании не обнаруживаются. Они начинают определяться только в тех случаях, когда образуются смешанные камни (холестерин-билирубиновые). Если микросфероцитоз осложняется обтурационной желтухой, билирубин может достигать очень высоких цифр, в таких случаях отмечается билирубинурия, хотя обычно в моче у больных билирубин не обнаруживается. Как и при других гемолитических анемиях, в моче может быть повышен уровень уробилина, а в кале — стеркобилина.

Характерным признаком заболевания является увеличение селезенки, а в дальнейшем — и печени. Селезенка может увеличиваться до значительных размеров. Увеличение ее обусловлено усиленным гемолизом в ней эритроцитов.

Анемия при микросфероцитозе зависит от степени гемолиза. В тяжелых случаях во время кризов, особенно у детей раннего возраста, уровень гемоглобина резко снижается (ниже 70 г/л), при этом характерны желтуха, бледность, одышка, тахикардия, сопровождаемые нередко тошнотой, рвотой, болями в животе, лихорадкой. У детей старшего возраста анемия может быть незначительной, или кризы протекают без анемизации. Селезенка у этих больных, как правило, увеличена, плотная, безболезненная, от 1—2 см до 8—10 см ниже края реберной дуги. Нередко наблюдаются колебания в ее размерах: значительное увеличение при кризах и уменьшение в периоде относительного благополучия. У детей старшего возраста, перенесших много кризов, бывает увеличена печень. Значительно больших размеров достигает она и при тяжелом течении болезни у детей младшего возраста.

Скелет деформируется при раннем развитии заболевания. У такого ребенка через несколько лет хорошо определяются башенный череп,

высокое (готическое) нёбо с нарушенным расположением зубов, укороченные мизинцы, деформация первого ребра, может быть косоглазие.

Распознавание заболевания основывается, прежде всего, на обнаружении микросфероцитов — небольших размеров эритроцитов со средним диаметром менее 6,3 мкм, интенсивно окрашенных, без просветления по центру. Средний диаметр нормальных эритроцитов составляет 7,2—7,5 мкм с центральным просветлением.

Эритроцитометрическая кривая Прайс-Джонса при микросфероцитозе растянута за счет анизоцитоза, поскольку имеются эритроциты с диаметром от 4 до 9 мкм и более. Содержание гемоглобина в таких эритроцитах нормальное или выше нормы, цветовой показатель около 1. Симптом микросфероцитоза неспецифичен, он встречается также при аутоиммунных гемолитических анемиях. Имеет значение увеличение количества ретикулоцитов, которое зависит от степени гемолиза. Во время гемолитических кризов число их возрастает очень значительно, в периферической крови могут появляться единичные нормоциты. Количество тромбоцитов всегда в норме. Число лейкоцитов в период кризов растет, нередко с нейтрофильным сдвигом, но чаще бывает в пределах нормы.

Характерный признак микросфероцитоза — изменение осмотической резистентности эритроцитов. Особенно повышена хрупкость эритроцитов после суточной инкубации их в стерильных условиях. Гемолиз начинается при концентрации хлорида натрия, близкой к его изотоническому раствору, тогда как в норме он начинается при 0,55%-й концентрации.

Степень гипербилирубинемии зависит от тяжести гемолитического криза, во время тяжелых кризов билирубин может достигать очень высоких цифр (до 40 мкмоль/л и выше с преобладанием неконъюгированного билирубина (при норме 8,55—20,5 мкмоль/л). Продолжительность жизни эритроцитов-микросфероцитов около двух недель; проба Кумбса, как правило, отрицательная.

Таким образом, для наследственного микросфероцитоза характерен сдвиг влево кривой Прайс-Джонса, понижение осмотической резистентности эритроцитов, гипербилирубинемия с преобладанием неконъюгированного билирубина, высокий ретикулоцитоз; костный мозг очень богат клеточными элементами за счет гиперплазии красного ростка.

Необходимость в проведении дифференциальной диагностики возникает чаще всего у детей раннего возраста, особенно при отсутствии указаний на наследственный характер анемии, а также в атипичных случаях.

В периоде новорожденное™ анемию следует прежде всего дифференцировать от гемолитической болезни. Далее, может возникнуть мысль о фетальном гепатите. От этого заболевания наследственный микросфероцитоз отличается развитием анемии, преобладанием содержания непрямого билирубина над конъюгированной фракцией, микросфероцитозом, снижением резистентности эритроцитов. В ряде случаев подлежит исключению атрезия желчевыводящих протоков. Отличительными признаками этой аномалии развития являются: прогрессирующая желтуха, достигающая шафранового цвета с зеленоватым оттенком, обесцвечен-

ный с рождения кал, интенсивное окрашивание мочи, значительное увеличение печени, развитие билиарного цирроза, появление симптомов портальной гипертензии, повышение содержания прямого билирубина в крови; в то же время анемия выражена незначительно, отмечаются признаки нарушения свертывания крови.

Иногда приходится дифференцировать наследственный микросфероцитоз от желтухи при избытке эстрогенов в молоке матери (желтуха Люцея), от симптоматических желтух при сепсисе, цитомегалии и других внутриутробных инфекций. Последние разновидности желтух характеризуются тяжелым общим состоянием, появлением симптомов сепсиса или перинатального инфицирования, температурной реакцией, соответствующими данными анализов и посевов крови, серологическими пробами.

В грудном возрасте чаще возникает необходимость в исключении вирусного гепатита, несфероцитарной гемолитической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии. В старшем возрасте наследственный микросфероцитоз необходимо отличать от наследственных пигментных гепатозов (синдром Жильбера, Дабина—Джонсона, Ротора), хронического гепатита, билиарного цирроза печени, миелопролиферативных заболеваний, идиопатического гемосидероза легких. Для исключения этих заболеваний необходимо тщательное клинико-лабораторное обследование.

ЛЕЧЕНИЕ. При стабильном течении, когда заболевание проявляется слабо выраженной желтушной окраской кожи, при хорошем самочувствии и отсутствии анемии, каких-либо особых методов лечения не требуется.

Методом выбора при лечении наследственного микросфероцитоза является спленэктомия. Оптимальным возрастом для проведения этой операции, по мнению ряда авторов, следует считать 4—5 лет. Однако возраст пациента не должен рассматриваться как противопоказание к вмешательству. Тяжелые гемолитические кризы, непрерывное течение гемолитического криза, арегенераторные кризы — вот показания для проведения спленэктомии даже у детей раннего возраста. Причем наилучшие результаты получены у детей, оперированных в тот период болезни, когда не наступили выраженные нарушения со стороны печени, желчевыделительной системы, миокарда. Положительный эффект спленэктомии выявляется в первые дни после операции. Значительно уменьшаются желтушность и бледность кожных покровов, а к концу первой недели цвет кожи у большинства детей нормализуется. Быстро улучшается общее самочувствие детей. В первые часы после удаления селезенки значительно повышаются содержание гемоглобина и количество эритроцитов. У больных, оперированных на фоне выраженной анемии, восстановление эритропоэза и ликвидация анемии происходят лишь к концу первого месяца после вмешательства.

Следует отметить, что микроцитоз и сфероцитоз спленэктомией не ликвидируются, хотя степень сфероцитоза уменьшается, исчезают также наиболее мелкие формы сфероцитов. Осмотическая резистентность эритроцитов остается сниженной, но степень ее уменьшается. Считают,

что в результате удаления селезенки устраняется не только место разрушения эритроцитов и образования антител (при аутоиммунной гемолитической анемии), но и место скопления красных кровяных клеток, устраняется причина гемодилюции и также уменьшается кровяное русло, т.е. пространство для распределения эритроцитов, вследствие чего эритропоэз, а также переливания крови становятся более эффективными.

Постоянная помощь во время гемолитических кризов должна заключаться в возможно быстром уменьшении концентрации билирубина, в применении плазмафереза с инфузией криоплазмы — донатора анти-тромбина III. При необходимости — лечение ДВС-синдрома. Диспансерное наблюдение за такими больными должно осуществляться в течение всей жизни.

На сегодняшний день почти все авторы единодушны в вопросе о нецелесообразности применения гормональных препаратов при гемолитическом кризе. Высокий уровень сывороточного железа ставит также под сомнение необходимость использования препаратов железа.

Особая терапевтическая тактика показана в случае развития агрегаторного криза. Больным показано ежедневное введение эритроцитарной массы (по 7 мл/кг), преднизолона (в суточной дозе по 1 — 1,5 мг/кг), витамина В₁₂ (до появления ретикулоцитоза), витамина Е, а также внутривенное введение 5—10%-х растворов глюкозы (по 10 мл/кг) с витамином С и кокарбоксилазой. По мере появления ретикулоцитарной реакции дальнейшее стимулирование кроветворения не проводится. Дозы преднизолона снижаются ступенчато до полной отмены. Отсутствие реакции на проведение подобной схемы лечения должно служить поводом для решения вопроса о спленэктомии.

ПРОГНОЗ. Наследственный микросфероцитоз является заболеванием с относительно благоприятным прогнозом. Спленэктомия обеспечивает практическое выздоровление, несмотря на сохранность сфероцитоза и снижение осмотической резистентности эритроцитов.

В неонатальном периоде прогностически неблагоприятным следует считать развитие ядерной желтухи с последующим отставанием в психофизическом развитии. При раннем начале заболевания и тяжелом его течении наследственный микросфероцитоз может осложняться развитием желчно-каменной болезни, гемосидероза паренхиматозных органов, хронического гепатита, цирроза печени.

На высоте гемолитического криза летальный исход может быть обусловлен отеком и набуханием головного мозга, что вызывается анемической гипоксией.

После спленэктомии может повышаться склонность к инфекциям, к обострению сопутствующих заболеваний. В раннем послеоперационном периоде существует угроза тромбоэмболических осложнений, связанная с возникновением гипертромбоцитоза.

ДЕФИЦИТ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ (Г-6-ФД). Наиболее изученная форма наследственных эритропатий. Этот синдром нередко проявляется при введении больным некоторых лекарственных препаратов, употреблении в пищу бобов *Vicia faba*

и вдыхании пыльцы этих растений (фавизм). Заболевание широко распространено среди жителей европейских государств, расположенных на побережье Средиземного моря (Италия, Греция), а также в Африке и Латинской Америке. Недостаток Г-6-ФД зарегистрирован в бывших малярийных районах Средней Азии и Закавказья, особенно в Азербайджане, где дефицит активности фермента среди жителей составляет 7—8%, тогда как в других регионах СНГ — 0,8—2%.

ЭТИОЛОГИЯ. Заболевание, развивающееся в результате дефицита Г-6-ФД в эритроцитах. Предполагают, что окислители, в том числе и лекарственные, в таком эритроците снижают восстановленный глутатион, что, в свою очередь, создает условия окислительной денатурации ферментов, гемоглобина, составных компонентов, мембраны эритроцитов и влечет внутрисосудистый гемолиз или фагоцитоз. В настоящее время установлено 59 потенциальных гемолитиков при этой разновидности энзимопатии. В группу лекарственных средств, обязательно вызывающих гемолиз при недостаточности Г-6-ФД, относятся: противомаларийные, сульфаниламиды, производные нитрофурана (фурадонин, фурацилин, фуразолидон), производные анилина, нафталин и его производные, метиленовый синий, фенилгидразин. Гемолиз у больных с дефицитом Г-6-ФД могут вызывать вакцины. Течение заболевания обычно ухудшается под влиянием интеркуррентных инфекций, особенно вирусных. Гемолиз Г-6-ФД-дефицитных эритроцитов могут вызывать также эндогенные интоксикации и ряд растительных продуктов.

Причину нарушения активности Г-6-ФД эритроцитов у населения различных этнических групп связывают с распространением малярии. Дефицит Г-6-ФД в эритроцитах больных тропической малярией давал им некоторые преимущества в борьбе с этим заболеванием, и они реже погибали. Было обнаружено, что в нормальных эритроцитах паразитов больше, чем в эритроцитах с дефицитом Г-6-ФД. «Малярийная» гипотеза не доказана полностью, однако хорошо известна наследственная передача этого заболевания с X-хромосомой.

Структурный ген и ген-регулятор, обуславливающие синтез Г-6-ФД, располагаются на X-хромосоме, поэтому наследование дефицита активности этого фермента в эритроцитах сцеплено с X-хромосомой. Местоположение локуса, ответственного за синтез Г-6-ФД, в X-хромосоме известно довольно точно. Недостаточность Г-6-ФД передается по наследству как неполностью доминантный, сцепленный с полом признак.

ПАТОГЕНЕЗ. Известно, что в эритроците Г-6-ФД катализирует реакцию: глюкозо-6-фосфат + НАДФ = 6-фосфоглюконат + НАДФБН. Поэтому в эритроцитах со сниженной активностью фермента Г-6-ФД уменьшается образование восстановленного никотинамидаденин-динуклеотидфосфата (НАДФ) и связывание кислорода, а также снижается скорость восстановления метгемоглобина и понижается устойчивость к воздействию различных потенциальных окислителей — аскорбиновой кислоты, метиленового синего и др.

В механизме разрушения эритроцитов большое значение придается пониженному содержанию в этих клетках уровня восстановленного глутатиона и НАДФ — веществ, которые имеют существенное значение для жизнедеятельности эритроцитов. По мнению ряда авторов, гемолизирующие агенты ведут к образованию перекисей водорода. Возникновение последних происходит либо в результате непосредственной реакции окисления за счет кислорода оксигемоглобина (HbO_3), либо в результате образования катаболитов, т.е. промежуточных продуктов распада, непосредственно окисляющих гемоглобин в метгемоглобин и восстановленный глутатион — в окисленную форму. По последнему механизму влияют катаболиты ацетилсалициловой кислоты, анилина, фенаcetина, сульфамидов. По обоим механизмам осуществляется гемолиз ацетилфенилгидразином, примахином, гидрохином.

В нормальных клетках лекарственные вещества активируют реакции пентозофосфатного цикла, что способствует увеличению содержания в этих клетках восстановленных форм глутатиона и НАДФ, которые и принимают участие в обезвреживании окислителей. В эритроцитах с недостаточной активностью Г-6-ФД этот механизм отсутствует, поэтому при воздействии окислителей и некоторых лекарств подавляется активность тиоловых ферментов, возникают деструктивные изменения гемоглобина, что и приводит к гемолитическому процессу.

Непосредственный механизм гемолиза, по-видимому, заключается в повышении проницаемости мембраны эритроцитов по отношению к ионам натрия и калия. Повышение проницаемости мембраны эритроцитов по отношению к этим ионам может быть обусловлено снижением активности, а также прямым следствием нарушения глутатионового цикла эритроцитов. Распаду подвергаются в первую очередь наиболее старые эритроциты, в которых отмечается низкое содержание Г-6-ФД.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Заболевание может обнаружиться у ребенка любого возраста. Недостаточность Г-6-ФД отмечается преимущественно у лиц мужского пола, обладающих, как известно, единственной X-хромосомой. У женщин клинические проявления наблюдаются главным образом в случаях гомозиготности, т.е. при наличии двух дефицитных по Г-6-ФД хромосом.

Выделяют пять клинических форм недостаточности Г-6-ФД в эритроцитах: 1) острый внутрисосудистый гемолиз — классическая форма недостаточности Г-6-ФД. Встречается повсеместно, но чаще среди представителей европеоидной и монголоидной рас. Развивается в результате приема лекарств, вакцинации, диабетического ацидоза, в связи с вирусной инфекцией. Проявления гемолиза начинаются обычно на 3—6-й день после приема терапевтической дозы того или иного препарата; 2) фавизм, связанный с употреблением в пищу или вдыханием цветочной пыльцы некоторых бобовых (*Vicia fava*); 3) гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с гемоглобинопатией, с групповой или резус-несовместимостью, осложняющаяся иногда ядерной желтухой; 4) наследственная хроническая гемолитическая анемия (несфероцитарная), обусловленная недостаточностью Г-6-ФД в эритроцитах; 5) бессимптомная форма.

Среди новорожденных с дефицитом Г-6-ФД эритроцитов часто наблюдается гипербилирубинемия с признаками гемолитической анемии, но в этих случаях доказательства серологического конфликта между матерью и ребенком обычно отсутствуют (отрицательный тест Кумбса, не обнаруживаются изоиммунные антитела). Заболевание может протекать доброкачественно, когда гипербилирубинемия не достигает критического уровня и уменьшается вместе с затиханием интенсивности гемолитического процесса. В более тяжелых случаях возможно развитие билирубиновой энцефалопатии.

У детей более старшего возраста недостаточность Г-6-ФД может проявляться в форме хронической (несфероцитарной) гемолитической анемии, течение которой обычно ухудшается под влиянием интеркуррентных инфекций и после приема медикаментов. Более частой формой проявления этого наследственного дефекта являются гемолитические кризы после приема лекарств у внешне до того здоровых детей. Острый гемолиз, возникающий после приема лекарств, приводит к выраженной анемии, реже наблюдается гемоглобинурия. Несмотря на сравнительно благоприятное в большинстве случаев течение, у отдельных больных наблюдаются тяжелые осложнения в виде анурии и гиповолемического шока. В типичных случаях общее состояние ребенка тяжелое, кожные покровы желтой окраски. Отмечаются высокая лихорадка, сильная головная боль, общая разбитость. Могут наблюдаться повторная рвота с примесью желчи, жидкий, интенсивно окрашенный стул. Может отмечаться увеличение печени, реже — селезенки. В периферической крови выражены анемия с ретикулоцитозом, лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов. Отмечается анизо-, пойкилоцитоз, видны осколки эритроцитов (шизоциты), полихромазия, базофильная пунктация эритроцитов.

Характерный признак внутрисосудистого гемолиза — гипергемоглобинемия, сыворотка крови при стоянии приобретает коричневый цвет за счет образующегося метгемоглобина. Одновременно отмечается и гипербилирубинемия. Повышается содержание желчных пигментов в дуоденальном содержимом, в испражнениях, моча может быть цвета черного пива или крепкого раствора перманганата калия, что обусловлено выделяющимися гемоглобином, метгемоглобином, а также гемосидерином и уробилином. В очень тяжелых случаях развивается анурия в результате закупорки почечных канальцев кровяными и белковыми сгустками («гемолитическая почка»), иногда наблюдается микрообструкция нефрона с уремией, развитием ДВС-синдрома и летальным исходом. Неблагоприятный исход может наступить и от комы, когда вследствие бурного распада эритроцитов развиваются рвота желчью и коллаптоидное состояние. Гемолитический криз сразу после рождения может сопровождаться ядерной желтухой с тяжелой неврологической симптоматикой.

Из характерных лабораторных признаков, присущих энзимопенической гемолитической анемии, необходимо отметить снижение показателей гематокрита, гемоглобина и эритроцитов, повышение концентрации билирубина в крови за счет неконъюгированного, гипергемоглобинемии, гипопоглоглобинемии.

В костном мозге, как и при других гемолитических анемиях, обнаруживается реактивная гиперплазия эритроцитарного ростка, клетки ко*

торого в тяжелых случаях составляют 50—70% общего числа миелокариоцитов.

Особую форму проявления ферментативной недостаточности эритроцитов представляет фавизм, при котором гемолитические кризы возникают у больных при употреблении в пищу бобов *Vicia faba* или даже при вдыхании пыльцы этих растений. Установлено, что часть случаев фавизма также обусловлена наследственной недостаточностью Г-6-ФД. В результате клинических и экспериментальных наблюдений было установлено, что промежуток времени между вступлением в контакт с конскими бобами и появлением симптомов заболевания колеблется от нескольких часов до нескольких дней. В противоположность этому интервал между приемом лекарственного препарата и гемолизом эритроцитов с недостаточностью Г-6-ФД равен 2—3 дням.

Фавизм может возникать при первом контакте с бобами или наблюдается у лиц, которые ранее употребляли эти бобы, но проявлений болезни у них не было. Рецидивы фавизма не являются редкостью, зарегистрированы семейные заболевания этой разновидностью гемолитической анемии.

Природа субстанций, содержащихся в бобах и вызывающих гемолитический криз у лиц с недостаточностью Г-6-ФД, еще не вполне раскрыта. Высказано предположение, что гемолиз вызывают растительные пиримидины — вицин, конвицин, девицин, которые при поступлении в организм содействуют катастрофическому падению концентрации восстановленного глутатиона и сульфгидрильных групп в красной кровяной клетке. Фавизмом заболевают преимущественно дети в возрасте от 1 года до 14 лет, особенно тяжело протекает процесс у детей раннего возраста, составляющих примерно половину всех больных. Соотношение больных фавизмом мальчиков и девочек составляет 7:1, что объясняется особенностями наследственной передачи Г-6-ФД-недостаточности эритроцитов с половой (X) хромосомой.

Клиника фавизма весьма вариабельна — от симптомов легкого гемолиза до сверхострого тяжелейшего гемоглобинурийного криза. Развитию криза могут предшествовать продромальные явления в виде слабости, озноба, повышения температуры, головной боли, сонливости, болей в пояснице, животе, тошноты, рвоты.

Острый гемолитический криз характеризуется бледностью, желтухой и гемоглобинурией. При объективном обследовании обнаруживаются увеличение печени, селезенки, смещение границ сердца и появление анемических шумов.

У госпитализированных больных отмечается резкое уменьшение числа эритроцитов в периферической крови, в большинстве случаев этот показатель равен $1-2 \cdot 10^{12}/л$. У больных с фавизмом часто обнаруживаются патологические изменения в моче. Гемоглобинурия выявляется на протяжении 1—3 дней, более длительной гемоглобинурии обычно не бывает. Иногда обнаруживаются большие количества оксигемоглобина и метгемоглобина, благодаря которым моча приобретает темно-коричневую, красную или даже черную окраску. У тяжелых больных могут наблюдаться олигурия или даже анурия с сопутствующей азотемией. Почечная недостаточность может привести к летальному исходу.

Диагноз недостаточности Г-6-ФД в эритроцитах должен основываться на прямом определении активности фермента, что в настоящее время доступно многим лабораториям. В качестве предварительного исследования, в особенности при массовых анализах, допустимо полуколичественное изучение фермента различными методами, основанными на изменении окраски среды в результате ферментной реакции (тест Мотульского и Кэмпбелла, Бернштейна, Фербэнкса и Бойтлера и др.). В специальных случаях целесообразно использовать и другие методы-тесты на восстановление метгемоглобина, на стабильность восстановленного глутатиона в эритроцитах, на образование телец Гейнца, электрофорез фермента и др. Для подтверждения наследственной природы заболевания изучение активности Г-6-ФД должно быть произведено и у родственников больного.

Дифференциальный диагноз энзимопенической гемолитической анемии проводится прежде всего с вирусным гепатитом, далее — с наследственным микросфероцитозом и иммунными формами гемолитической анемии. На втором этапе уточняется тип отсутствующего или сниженного в своей активности фермента.

ЛЕЧЕНИЕ. Терапию гемолитической анемии у детей начинают сразу, как только обнаружился повышенный гемолиз. Лечение острого гемолитического криза при дефиците Г-6-ФД заключается в отмене препарата, вызвавшего гемолиз.

При нетяжелом гемолитическом кризе с незначительным снижением гемоглобина, легкой желтушностью и гипербилирубинемией назначают антиоксиданты (ревит, препараты витамина Е). Применяют средства, способствующие увеличению восстановленного глутатиона в эритроцитах, количество которого снижается при гемолитических кризах, ксилит по 0,25—0,5 г 3 раза в день с рибофлавином — 0,6—1,5 мг в сутки при 3-разовом приеме внутрь. Одновременно дается фенobarбитал (или зиксорин) в суточной дозе в зависимости от возраста детям по 0,005—0,01 г в течение 10 дней. Фенobarбитал, обладая билирубинконъюгирующим действием, индуцирует глюкуронилтрансферазную систему печени.

При тяжелых гемолитических кризах с выраженными признаками внутрисосудистого гемолиза необходима профилактика острой почечной недостаточности. Внутривенно капельно в зависимости от возраста вводят 1—4%-й раствор натрия гидрокарбоната из расчета 5 мл на 1 кг массы в сутки, что предупреждает развитие метаболического ацидоза и действует как слабое диуретическое средство, способствующее выведению продуктов гемолиза. Как слабый диуретик и антиагрегант тромбоцитов, улучшающий почечный кровоток, применяется 2,4%-й раствор эуфиллина внутривенно капельно из расчета 4—6 мг на 1 кг в сутки в 250—500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Форсированный диурез поддерживает 10%-й раствор маннитола (1 г на 1 кг массы тела). В случае угрозы ДВС-синдрома назначают гепаринизированную криоплазму от 5 до 10 мл на 1 кг массы тела в сутки. Гепаринизация осуществляется введением в емкость с размороженной плазмой гепарина из расчета 1 ЕД на каждый миллилитр вводимой плазмы.

К переливанию эритроцитной массы прибегают только при тяжелой анемии. В случаях длительной анурии показано применение экстракорпорального диализа. В периоде новорожденное™ при гипербилирубинемии необходимо произвести заменное переливание крови с целью профилактики ядерной желтухи.

Диспансеризация больных с гемолитической анемией в результате дефицита Г-6-ФД должна проводиться в гематологических центрах. Профилактика проявлений наследственного дефекта Г-6-ФД включает своевременное его распознавание, что дает возможность предупредить назначение потенциально опасных лекарств. Запрещается употребление в пищу конских бобов. Необходимо оберегать ребенка от интеркуррентных инфекций.

ЛЕЙКОЗЫ

Лейкоз — это опухоль, возникающая из кроветворных клеток, характеризующаяся самоподдерживающейся, агрессивной метаплазией кроветворных клеток, поражающая преимущественно костный мозг и реже — другие органы и системы всего организма.

В англоязычной литературе вместо термина «лейкоз» чаще используется термин «лейкемия».

КЛАССИФИКАЦИЯ. По клинико-гематологической картине лейкозы подразделяют на острые и хронические. Это подразделение основывается не на различиях в длительности течения заболевания, а на особенностях гематологической характеристики и клинических проявлениях заболевания.

К острым лейкозам относят такие формы, при которых морфологический субстрат болезни представлен властными клетками и зрелыми клеточными элементами, т.е. при этом отсутствуют переходные элементы клеточной дифференцировки. Это явление носит название «лейкемический провал». Острые лейкозы составляют до 95—97% всех форм заболевания у детей. Без лечения они приводят к смертельному исходу в течение нескольких месяцев. Если проводится лечение — прогноз часто благоприятен.

В группу хронических лейкозов включают формы, при которых лейкозные инфильтраты морфологически представлены клеточными элементами, находящимися на различных стадиях дифференцировки. Лейкемические клетки при хроническом лейкозе частично созревают, и они функционально активнее бластов при острых лейкозах. Хронические лейкозы составляют 3—5% лейкозов у детей. Дети с хроническим лейкозом могут выживать даже без лечения в течение многих месяцев и лет, но хронические лейкозы могут трансформироваться в неподдающиеся лечению острые формы, так называемый бластный криз.

В зависимости от цитохимических свойств бластных клеток острые лейкозы разделяют на две большие группы: лимфобластный и нелимфобластный.

Острый лимфобластный лейкоз характеризуется наличием большого количества лимфобластов в костном мозге. Это наиболее распространенная форма новообразований у детей, его частота достигает 80% от общего числа острых лейкозов.

Острый нелимфобластный лейкоз составляет до 15—20% случаев острых лейкозов у детей. В зависимости от характеристики пролиферирующих клеток различают миелобластный, промиелоцитарный, миело-моноцитарный, моноцитарный и эритромиелоз. Именно эти формы наиболее часто встречаются в детском возрасте.

Среди хронических лейкозов у детей наиболее часто встречается хронический миелолейкоз, который имеет два типа течения: взрослая и ювенильная формы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Заболевают лейкозами лица преимущественно детского и молодого возраста (до 30 лет). В детском возрасте они встречаются чаще, чем любые другие опухоли. По имеющейся статистике, у детей лейкозы и лимфомы составляют 40% всех случаев злокачественных новообразований.

По данным разных исследователей, острый лимфобластный лейкоз в детском возрасте встречается в 8—45 случаев на 1 млн детского населения; у мальчиков — от 9 до 47 случаев на 1 млн детского населения, а у девочек — от 7 до 43 случаев. Указанная форма лейкоза несколько чаще выявляется у мальчиков: примерно в 1,2—1,3 раза чаще, чем у девочек (табл. 123). Наиболее высока заболеваемость острым лимфобластным лейкозом у детей в возрасте 3—5 лет, причем значительно чаще заболевание возникает у белокожих, чем у детей африканцев.

Острый миелобластный лейкоз выявляется у мальчиков и у девочек примерно одинаково часто. Частота обнаружения этой формы лейкозов у детей находится в пределах от 1 до 12 случаев на 1 млн детского населения. При остром миелобластном лейкозе отсутствует выраженная возрастная зависимость возникновения заболевания, хотя несколько чаще развивается в раннем детском возрасте (до 3 лет).

Наиболее часто острый лимфобластный лейкоз встречается у детей, проживающих в Коста-Рике, Австралии, Германии, США, Канаде и Великобритании, а острый миелобластный лейкоз — в Новой Зеландии, Китае, Японии и Австралии.

Необходимо также отметить, что за период 1920—1960 гг. показатели заболеваемости и смертности от лейкозов во многих развитых странах

Таблица 123

Распространенность лейкозов и лимфом в детском возрасте (на 1 млн детей)

Заболевание	Средняя частота	Мальчики (М)	Девочки (Д)	Отношение М : Д
Острый лимфобластный лейкоз	8—45	9-47	7—43	1,3:1
Острый миелобластный лейкоз	1—12	1—14	1—10	1:1

мира увеличились в 4—5 раз. Это произошло в результате нарастания лейкозогенных агентов в окружающей среде вследствие ее загрязнения. С начала 60-х годов во многих странах мира заболеваемость и смертность от лейкозов стабилизировались.

У больных лейкозом значительно варьирует число лейкоцитов в периферической крови. По числу лейкоцитов острые лейкозы подразделяют на лейкемические (более $50 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов), сублейкемические (от 10 до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов), лейкопенические (менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов) и алейкемические (менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов).

При этом необходимо учитывать, что возможен переход одной формы заболевания в другую. Нередко бывает так, что заболевание вначале сопровождается большим числом лейкоцитов, затем оно может быть нормальным или пониженным. Возможны и обратные соотношения. Но считается, что все-таки у большинства больных лейкозом (приблизительно у 2/3) наблюдается выраженный лейкоцитоз, реже встречается лейкопения. У 5—8% больных это заболевание может протекать при нормальном количестве лейкоцитов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙКОЗОВ. До настоящего времени отсутствуют обоснованные теории, объясняющие происхождение лейкозов. На этот счет существует лишь ряд гипотез.

Этиологические факторы лейкозогенеза условно разделяют на экзогенные и эндогенные (табл. 124).

К экзогенным этиологическим факторам, вызывающими данное заболевание, относят ионизирующее и электромагнитное излучения, ряд химических веществ и вирусы.

Ионизирующая радиация как этиологический фактор лейкозов особенно убедительно проявилась после анализа данных последствий взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки. Лейкоз у жителей этих горо-

Таблица 124

Основные причины возникновения лейкозов у детей

Экзогенные причины	Эндогенные причины
Ионизирующее и электромагнитное излучения	Обменные нарушения (половые гормоны, желчные кислоты, продукты обмена триптофана, тирозина и др.)
Химические вещества (бензол, индол, жирные кислоты, пестициды и др.)	
Лекарственные препараты (бутадиион, левомецетин, цитостатики, витамин К и др.)	Врожденные иммунодефицитные состояния (синдром Брутона, Луи-Бара, Вискотта—Олдрича и др.)
Вирусы (ретровирусы, герпесвирусы, Эпштейна—Барра, папова-вирусы и др.)	Хромосомные мутации

дов развивался в 13 раз чаще, чем у жителей других районов Японии. После действия радиации отмечается латентный период, который составляет 6—10 лет, после чего увеличивается количество людей, заболевших лейкозами. Важно отметить, что даже через 20 лет частота заболеваний в районах атомной бомбардировки оставалась выше, чем в Японии в целом. Минимальная доза, при которой зарегистрирован лейкозогенный эффект, составляет 0,1—0,2 Гр, а наиболее значительное учащение лейкозов отмечено среди жителей Хиросимы, облученных дозой, превышающей 2 Гр. Причем более чувствительным к действию радиации оказались дети в возрасте до 10 лет, среди которых заболеваемость лейкозами был почти в два раза выше, чем у людей в возрасте 19—60 лет.

Действие этого фактора в нашей стране является чрезвычайно актуальным, поскольку в зоне аварии на Чернобыльской АЭС оказалось более 150 тыс. детей, из которых более 70 тыс. проживают в Украине. Они сейчас внесены в Общенациональный регистр, и дальнейшие наблюдения позволят уточнить действие ионизирующего излучения на кроветворный аппарат.

Что касается ситуации после аварии на Чернобыльской АЭС, то дозы внешнего и внутреннего облучения детей после аварии на Чернобыльской АЭС варьировались в пределах 0,01—0,05 Гр, а дозовые нагрузки на щитовидную железу колебались от 0,1 до 0,98 Гр (Е.И. Степанова и соавторы, 1991). Хотя многие исследователи считают эти дозы значительно заниженными.

По расчетам ряда исследователей, ионизирующая радиация является ответственной по меньшей мере за 20% случаев лейкоза на всем земном шаре, а облучение 100 тыс. населения дозой в 1 Р приведет к возникновению лейкоза у одного человека в год. Но при этом остается открытым вопрос о роли малых доз радиации. Именно эти дозы воздействуют в зоне проживания после аварии на Чернобыльской АЭС.

Химические вещества также могут способствовать возникновению лейкозов. Экспериментально доказано канцерогенное действие более 5 тыс. веществ, большинство из которых относится к группе полициклических веществ, углеводов, ароматических аминов, азосоединений. Мощным лейкозогенным действием обладают бензол, триптофан и промежуточные продукты его обмена, тирозин, индол, индол-индикан, жирные кислоты и др.

Опубликован ряд сообщений о возникновении лейкозов в связи с приемом лекарственных препаратов, таких как бутадиион, левомецетин, витамин К (при его внутримышечном введении в неонатальном периоде) и др.

Вирусы могут выступать как лейкозогенный фактор, поскольку они были обнаружены с высокой частотой у больных лейкозами. Лейкозогенным эффектом обладают РНК- и ДНК-содержащие вирусы, относящиеся к группам ретровирусов, герпес-вирусам, вызывающим медленные инфекции.

Указанные факторы, вероятно, в каждом конкретном случае могут выступать причинным фактором лейкоза, но установить его у каждого

больного довольно трудно. Поэтому в настоящее время отсутствуют этиологические принципы лечения острых и хронических лейкозов у детей.

Среди эндогенных факторов, способствующих возникновению лейкоза, большое значение придают обменным нарушениям организма, хромосомным мутациям, иммунодефицитным состояниям и др.

В настоящее время убедительно показано, что большое количество генетических синдромов ассоциированы с высоким риском возникновения лейкозов у детей. В частности, обнаружена сильная взаимосвязь между синдромом Дауна и развитием острого лимфобластного и миелобластного лейкоза. Около 2% детей с острым лимфобластным или миелобластным лейкозами имели синдром Дауна (трисомия 21-й хромосомы). При этом у детей с синдромом Дауна риск возникновения острого лейкоза в 12 раз выше, чем в общей популяции.

Повышенный риск возникновения острого лейкоза наблюдается у детей с синдромом Клайнфелтера (47; XXY), нейрофиброматозом, семейной моносомией 7 и другими заболеваниями.

Развитие молекулярной онкологии позволило выявить у больных лейкозом высокую частоту хромосомных мутаций, которые способствуют неконтролируемой пролиферации кроветворных клеток. В частности, к основным хромосомным мутациям, которые способствуют возникновению лейкозов, относят транслокации (обмен участками между негомологичными хромосомами). Перечень транслокаций при разных формах лейкозов приведен в таблице 125.

Кроме того, доказан лейкозогенный эффект некоторых эндогенных стероидных соединений (половые гормоны, желчные кислоты и др.), а также продуктов обмена триптофана индольного ряда (5-метилтриптофан, 3-оксикинурунин и др.), продуктов обмена тирозина.

Установлено также, что наследственные иммунодефицитные состояния, такие как гамма-глобулинемия (болезнь Брутона), синдром Луи-Бара, Вискотта—Олдрича, Чедиака—Хигаси и др., сопровождаются высокой частотой возникновения лейкозов. Было показано, что на фоне наследственной недостаточности иммунной системы частота лейкозов возрастает в 10 тыс. раз.

Таблица 125

Хромосомные транслокации при разных формах лейкозов

Форма лейкоза	Перечень транслокаций
Хронический миелоидный лейкоз	t (22q-; 9q+)
Острый миелобластный лейкоз	t(8q-; 21q+)
Острый промиелоцитарный лейкоз	t (15q+; 17q-)
Острый монобластный лейкоз	t (9p-;11q+)de111
Острый лимфобластный лейкоз	t (4q-;11q+)
Хронический лимфоидный лейкоз	t(6q-) (+ 12)

Таким образом, без сомнения, эндогенные факторы, ионизирующая радиация, химические мутагены, вирусы, наследственные факторы играют большую роль в возникновении лейкозов у детей. Однако тонкие механизмы взаимодействия, причинно-следственные связи этих факторов требуют дальнейшего изучения. Поэтому патогенез лейкоза можно представить весьма фрагментарно.

ПАТОГЕНЕЗ. В настоящее время, согласно общепринятой клональной теории лейкемогенеза, считают, что все лейкемические клетки являются потомками одной родоначальной клетки, прекратившей свою дифференцировку на одном из ранних уровней созревания. Лейкемическая опухоль — самоподдерживающаяся, угнетает нормальное кроветворение, метастазирует, растет и вне органов кроветворения (рис. 93).

Лейкозы проходят в своем развитии два основных этапа. Первый этап — возникновение мутированной клетки и ее автономно пролиферирующего потомства — клона. На этом этапе опухоль состоит из внешне нормальных клеток, не имеющих признаков полиморфизма и атипизма, т.е. это моноклоновая опухоль, которая имеет доброкачественный характер.

На втором этапе в результате повторных мутаций опухолевых клеток среди них появляются новые клоны (субклоны). Следовательно, возникает поликлоновая опухоль, появляется клеточный полиморфизм, нарушается дифференцировка клеток, появляются атипичные клетки, т.е. проявляются все признаки злокачественного опухолевого роста.

Образование субклонов клеток и вторичных мутаций связывают с исчезновением с поверхности мембран гликопротеина — фибронектина.

Возможные этиологические факторы (ионизирующая радиация, вирусы и др.) воздействуют на плазматические мембраны различных клеток организма, что приводит к нарушению их функционального состояния, структуры и функции. При этом в составе клеточных мембран исчезает гликопротеин — фибронектин, который является стабилизатором клеточных мембран и препятствует их безудержной пролиферации. В результате этого наблюдается явление аутогибридизации между различными клетками организма и происходит обмен генетической и эпигеномной информацией. При этом возникают клетки с неполноценным или избыточным ядерным материалом. Именно они могут явиться родоначальниками лейкозного клона. Клетки становятся «бессмертными», обеспечивают безудержную пролиферацию, но утрачивают способность к дифференцировке и созреванию.

Математические расчеты показывают, что достаточно одной делящейся патологической клетки, из которой в течение 3—4 месяцев через 40 последовательных делений образуется опухоль массой около 1 кг (это примерно 10^{12} клеток). В целом это дает развернутую клиническую картину лейкоза.

Представленная гипотеза нуждается еще в дальнейшем уточнении. Но она уже сейчас раскрывает возможности для пересмотра принципов терапии лейкозов: смещение акцента с цитостатической терапии на терапию, обеспечивающую устойчивость клеточных мембран.



Рис. 93. Схема патогенеза лейкозов у детей

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) характеризуется злокачественным ростом клеток лимфоидного ряда. Как уже отмечалось, данная клинико-гематологическая форма лейкоза составляет до 80% от общего числа острых лейкозов у детей.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В 1976 году франко-американо-британская группа сотрудничества (FAB-группа) предприняла попытку уточнить морфологическую классификацию острого лейкоза и предложила критерии для выделения типов опухолевых клеток на основании цитоморфологических и цитохимических исследований.

По морфологическим критериям бластных клеток острый лимфобластный лейкоз подразделяют, согласно трем типам клеток, на L1, L2 и L3. Их характеристика представлена в таблице 126.

Таблица 126

Морфологическая FAB-классификация острого лимфобластного лейкоза

Характеристика бластных клеток	Морфологические типы		
	L1	L2	L3
Размеры	Мелкие (1/2 размера лимфоцита)	Средние (в 2—3 раза больше лимфоцитов)	Крупные
Цитоплазма	Узкий ободок	Более широкий ободок	Выражена, базофильная с наличием вакуолей
Ядро	Округлое, без выемок	Неправильной формы, с узорами	Округлое
Ядрышки	Почти не контурируются	Четко контурируются (1—2 ядрышка)	Четко контурируются (3—5 ядрышек)
Частота, %	70	27	1
Особенности		Иногда ошибочно принимают за миелобласты	Часто — как маркер В-клеточного варианта ОЛЛ

Следует отметить, у некоторых больных ОЛЛ обнаруживаются смешанные клеточные популяции. Это послужило основанием для выделения еще двух промежуточных типов — L1/L2 и L2/L1, в обозначении которых на первом месте указывается преобладающая популяция.

Цитохимически в большинстве лимфобластов обнаруживается фермент — терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза, довольно ред-

кая ДНК-полимераза. Этот фермент очень редко выявляется в бластах при остром нелимфобластном лейкозе (*табл. 127*). Кроме того, в лимфобластах присутствуют глыбчатые скопления гликогена, которые выявляются при окрашивании реактивом Шиффа (положительная ШИК-/или РАБДреакция). При ОЛЛ в цитоплазме отсутствуют пероксидазоположительные и окрашивающиеся Суданом черным гранулы.

Таблица 127

Цитохимические признаки острого лимфобластного и нелимфобластного лейкозов

Признаки	ОЛЛ	ОнЛЛ
т-Дезоксинуклеотидилтрансфераза	Часто	Крайне редко
ШИК-реакция на гликоген	Положительная	Отрицательная
Реакция на пероксидазу	Отрицательная	Положительная
Реакция с Суданом черным	Отрицательная	Положительная

В группе больных острым лимфобластным лейкозом в последние годы описаны морфологические варианты в зависимости от иммунологических характеристик пролиферирующих клеток и наличия поверхностных маркеров. Современное иммунологическое фенотипирование осуществляют на основе определения на поверхности клеток дифференцировочных антигенов с помощью панели кроличьих моноспецифических антисывороток и моноклональных антител.

ОЛЛ расценивают как гетерогенную группу злокачественных пролифератов, состоящих из незрелых клеток лимфоидного роста, остановившихся на различных стадиях дифференцировки.

В зависимости от наличия разных маркеров и степени дифференцировки лейкозных клеток различают О-клеточный (ни-Т, ни-В), ранний пре-В-клеточный (CALLA-отрицательный), пре-В-клеточный, В-клеточный, пре-Т-клеточный и Т-клеточный виды острого лимфобластного лейкоза (*табл. 128*).

О-клеточный (ни-Т, ни-В) острый лимфобластный лейкоз: развитие лейкозных клеток блокировано на очень ранних стадиях, и поэтому лейкозный клон представлен ранними лимфоидными предшественниками (*рис. 94*). Однако большинство исследователей считают, что ни-Т и ни-В острые лимфобластные лейкозы могут быть отнесены к злокачественной трансформации предшественников В-лимфоцитов, поскольку эти клетки экспрессируют антигены ранней В-клеточной дифференцировки.

Ранний пре-В-клеточный ОЛЛ представлен пре-В-клетками, которые обладают активностью т-дезоксинуклеотидилтрансферазы (т-ДНТ),

Иммунофенотипическая классификация острого лейкоза

Варианты ОЛЛ	Маркеры						Частота, %
	т-ДНТ	CALLA	clg	slg	TA	E-(CD2)	
О-клеточный	+						
Ранний пре-В-клеточный	+	-	-	-		-	65
Пре-В-клеточный	+	+	+	-	-	-	20
В-клеточный	-	-	-	+	-	-	4
Пре-Т-клеточный	+	+/-	-	-	+		
Т-клеточный	+	-	-	-	+	+	12

Примечание. т-ДНТ — терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза;
 CALLA — общий антиген ОЛЛ;
 clg — цитоплазматический Ig;
 slg — мембранный Ig;
 TA — антиген вилочковой железы;
 E — рецептор к эритроцитам барана

но не способны синтезировать общий антиген острых лимфобластных лейкозов CALLA или иммуноглобулины.

Пре-В-клеточный ОЛЛ представлен клетками, имеющими активность т-ДНТ и способными синтезировать CALLA и цитоплазматические иммуноглобулины.

В-клеточный ОЛЛ характеризуется клетками, не обладающими активностью т-ДНТ и зачастую не экспрессирующими CALLA, но эти

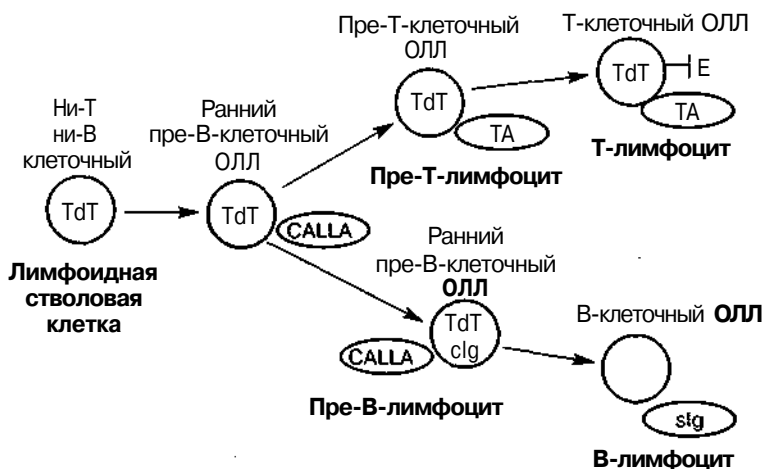


Рис. 94. Развитие Т- и В-лимфоцитов и иммунофенотипические типы острого лимфобластного лейкоза

клетки синтезируют полные молекулы иммуноглобулинов, которые экспрессируются на их поверхности.

Пре-Т-клеточный ОЛЛ представлен клетками, экспрессирующими на поверхности антигены вилочковой железы, но отрицательные по рецептору к эритроцитам барана (CD2 молекула).

Т-клеточный ОЛЛ: злокачественные клетки принадлежат к зрелой Т-клеточной линии, они положительные по рецептору к эритроцитам барана.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Острый лейкоз детей развивается постепенно. Тщательный опрос родителей больных указывает, что задолго до установления диагноза у детей определяются клинические признаки соматического неблагополучия, которые являются начальными признаками заболевания. В клинической картине острого лимфобластного лейкоза у детей различают четыре периода: начальный, период полного развития болезни, период ремиссии и терминальный период.

Начальный период. В этом периоде клинические проявления заболевания не являются специфическими, отсутствуют какие-либо патогномические признаки острого лейкоза.

У больных наблюдается вялость, снижение аппетита (иногда вплоть до анорексии), быстрая утомляемость, головные боли, иногда боли в костях и суставах, в животе.

Нередко наблюдается нарастающая бледность кожных покровов из-за постепенно возникающей анемии.

Очень часто отмечается повышение температуры тела, от субфебрильной до высоких цифр ($37,4\text{--}39,2^{\circ}\text{C}$). Причем температурная кривая приобретает зачастую неправильный вид. Гипертермия имеет, как правило, беспричинный характер и обусловлена эндогенным пирогеном, продуктом лейкозных клеток.

Указанные симптомы нередко служат поводом для обращения к врачу, но диагноз острого лейкоза устанавливается правильно только у 15% детей. В начальном периоде заболевания очень важно заподозрить наличие острого лейкоза и направить ребенка на исследование крови и пунктата костного мозга.

Длительность додиагностического периода, к сожалению, составляет в среднем 1,5—2 месяца. Именно поэтому очень важно обращать внимание на самые незначительные симптомы, которые могут помочь в установлении диагноза.

Среди других проявлений в начальном периоде острого лейкоза отмечается длительное кровотечение после экстракции зуба. Поэтому во всех тех случаях, когда имеется данный симптом, обязательно следует назначить исследование крови и направить ребенка на консультацию, указав цель этой консультации.

Период разгара. Характеризуется сочетанием следующих основных синдромов: а) пролиферативного; б) анемического; в) геморрагического; г) нейротоксического; д) поражения костной системы и других систем организма.

Пролиферативный синдром включает увеличение периферических лимфатических узлов и иногда лимфатических узлов средостения. Чаще всего наблюдается генерализованное увеличение периферических лимфатических узлов, среди них наиболее часто увеличены передне- и заднешейные, подчелюстные, реже — подмышечные и паховые. Размеры лимфатических узлов варьируются от 0,5—1 до 6—8 см, но, как правило, они образуют конгломераты — плотные, безболезненные (если нет инфекционных осложнений).

Параллельно с увеличением лимфатических узлов наблюдается увеличение печени и селезенки, которые при пальпации имеют плотную консистенцию и гладкую поверхность.

Иногда у детей с острым лейкозом бывает выражен симптомокомплекс Микулича — симметричное опухание слезных и слюнных желез вследствие пролиферации в них лимфатической ткани.

Анемический синдром характеризуется бледностью кожных покровов и слизистых оболочек, ослаблением тонов сердца, наличием систолического шума, вялостью, слабостью, головной болью. Наличие данного синдрома обусловлено развитием и нарастанием анемии.

Геморрагический синдром является характерным признаком острого лейкоза и проявляется кровоизлияниями на коже, слизистых оболочках, носовыми кровотечениями, кровотечениями из желудочно-кишечного тракта в виде мелены, реже — гематурией. Появление данного синдрома обусловлено возникновением тромбоцитопении и нарушением процесса свертывания крови.

Поражение костной системы у больных острым лейкозом проявляется в виде летучих болей в суставах. Поражение костной системы обусловлено появлением очагов деструкции в костях черепа, трубчатых костях, костях таза, ребрах, позвоночнике.

Нейролейкоз — это наличие пролифератов лейкозных клеток в оболочках головного, спинного мозга, в веществе мозга, в нервных стволах и в ганглиях вегетативной нервной системы. Он является следствием метастазирования бластных клеток в центральную нервную систему.

Предполагают два пути проникновения лейкозных клеток в ЦНС: — контактный — из костей черепа и позвоночника на твердую мозговую оболочку, черепные и спинно-мозговые нервы;

— диапедезный — из переполненных сосудов мягкой оболочки в ликвор и в вещество мозга по околососудистым пространствам.

Клинически нейролейкоз характеризуется симптомами менингоэнцефалита, поражением черепно-мозговых нервов, корешков и периферических нервов. В частности, у ребенка наблюдается заторможенность, сонливость, головная боль, рвота, ригидность мышц затылка и положительный симптом Кернига, иногда парезы и параличи, снижается зрение и другие симптомы.

Кроме того, в период разгара заболевания нередко отмечается поражение кишечника, почек, органов дыхания в связи с возникновением специфических инфильтратов в этих органах. Наблюдается также снижение показателей иммунологической реактивности, изменения в соот-

ношении различных субпопуляций лимфоцитов и их функциональной активности. Клинически это проявляется наличием длительности персистирующей инфекции, вызванной условно-патогенными микроорганизмами.

ДИАГНОЗ. Подтверждают обязательным исследованием периферической крови и пунктата костного мозга (миелограммы).

В периферической крови больных находят анемию (т.е. содержание гемоглобина менее 100 г/л и количество эритроцитов менее $3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопению (количество тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$), изменение числа лейкоцитов (чаще — лейкоцитоз в различной степени выраженности) и ускоренная СОЭ (в пределах $40\text{--}60 \text{ мм/ч}$).

При исследовании лейкоцитарной формулы наблюдается появление лейкозных клеток — лимфобластов (в пределах $15\text{--}20\%$ и более) и наличие зрелых лимфоцитов — до $75\text{--}80\%$. Количество моноцитов и эозинофилов у больных острым лимфобластным лейкозом изменяется мало, а содержание нейтрофилов уменьшено до $10\text{--}15\%$.

Такая картина лейкоцитарной формулы характеризуется как «лейкемический провал», когда имеются бластные клетки и зрелые формы клеток, в частности лимфобласты и лимфоциты, но отсутствуют переходные формы клеток лимфопоэза.

Оценка миелограммы всегда необходима для уточнения диагноза заболевания. Миелограмма у больных острым лимфобластным лейкозом характеризуется преобладанием бластных клеток с резким уменьшением (вплоть до полного исчезновения) клеток нейтрофильного, эритроидного и тромбоцитарного ростков.

Таким образом, указанные клинические и лабораторные признаки позволяют установить диагноз острого лимфобластного лейкоза у детей.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. Острый лейкоз необходимо дифференцировать от лейкомоидных реакций при тяжелых бактериальных инфекциях, лекарственной болезни, отравлениях. В отличие от лейкоза у таких больных не наблюдается выраженного пролиферативного синдрома, поражения костей, в костном мозге и периферической крови, как правило, присутствуют в той или иной степени все переходные элементы между бластами и зрелыми формами. Иногда определенные затруднения вызывает дифференциация острого лейкоза от инфекционного мононуклеоза, инфекционного лимфоцитоза. Клиническая картина в большинстве случаев позволяет дифференцировать эти болезни (ангина, лихорадка, гепатоспленомегалия, болезненные при пальпации и увеличенные лимфатические узлы типичны для мононуклеоза), но окончательное суждение выносят все же на основании морфологии: обильная базофильная цитоплазма, отсутствие характерных для лейкоза изменений ядра позволяют диагностировать мононуклеоз. Во всех сомнительных случаях необходимо делать миелограмму, которая показана при любых неясного генеза анемиях, тромбоцитопениях, панцитопении-

ях, гепатоспленомегалиях, генерализованном увеличении лимфатических узлов.

ЛЕЧЕНИЕ. В настоящее время наиболее эффективными являются программы лечения, разработанные педиатрами-гематологами Германии и Австрии. Одной из таких прогрессивных программ является германская программа лечения острого лимфобластного лейкоза ALL-BFM-90 (Берлин—Франкфурт—Мюстер).

Основной принцип лечения по программе BFM — интенсивная полихимиотерапия в течение 6 месяцев и поддерживающая — сроком до 2 лет.

Лечение острого лейкоза делится на две фазы. **В первой фазе** — индукции ремиссии — добиваются уменьшения числа бластных клеток до единичных в препарате костного мозга. При таком уничтожении лейкозных клеток возможно восстановление нормального гемопоэза и исчезновение клинических симптомов заболевания. За время индукции ремиссии резко уменьшается пролиферирующая субпопуляция лейкозных клеток, остаются клетки, в основном находящиеся вне митотического цикла. Эти клетки способны вступить в митотический цикл, размножаться и вызывать рецидив болезни.

Во второй фазе лечения продлевается ремиссия, замедляется или прекращается пролиферация оставшихся лейкозных клеток. Идеальный результат лечения — полное уничтожение лейкозной популяции.

Во второй фазе проводят терапию консолидации, направленную на продление ремиссии, а также реиндукции — противорецидивное лечение, и, наконец поддерживающее лечение в интервалах между редукциями и консолидацией.

Максимально полное уничтожение, искорение (эрадикация) лейкозных клеток достигается применением программ лечения, включающих препараты различной направленности действия, влияющие на лейкозные клетки, находящиеся в разных фазах митотического цикла.

Установлено, что митотический цикл клеток человека состоит из четырех основных фаз: G1 — пресинтетической, S — синтеза ДНК, G2 — премитотической и M — митоза. Образующиеся дочерние клетки начинают вновь делиться и входят в клеточный цикл или остаются вне цикла в фазе покоя (G0). На G1 приходится 30—40% времени цикла, на S — 30—50%, на G2 — 5—10% и на M-фазу — 10% времени цикла.

Большинство известных противолейкозных препаратов влияют, в основном, на делящуюся популяцию лейкозных клеток, тогда как многие лейкозные клетки находятся вне генерационного цикла. Так, по имеющимся данным, в G0 фазе находится от 20—80 до 83—97% всех лейкозных клеток. Поэтому для успешного лечения больных острым лейкозом важно рациональное сочетание, одновременное и последовательное, химиопрепаратов, воздействующих на клетки в разные фазы клеточного цикла (рис. 95).

В фазе G1 и синтеза ДНК (S-фаза) наиболее активными являются препараты, участвующие в синтезе ДНК, что приводит к быстрой гиб-

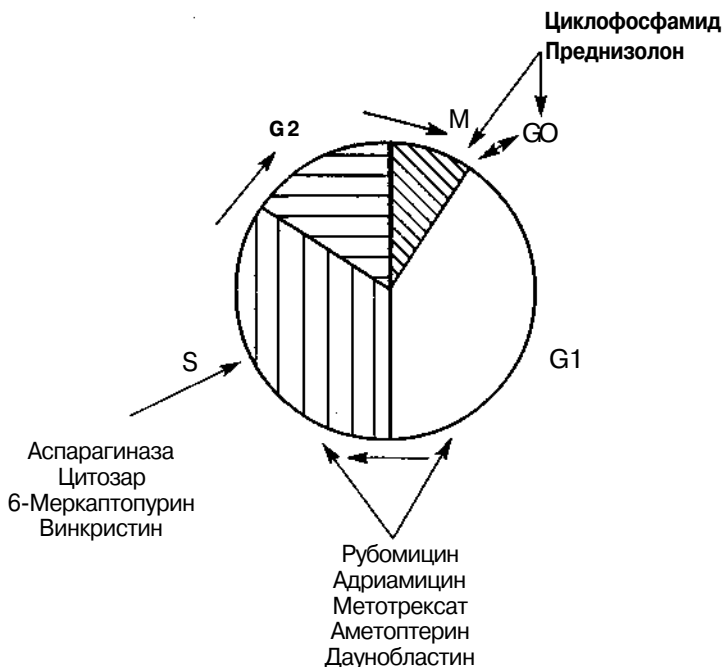


Рис. 95. Схема клеточного цикла

G1 — пресинтетическая фаза (синтез РНК и белка);
 S — фаза синтеза ДНК;
 G2 — премитотическая фаза;
 M — фаза митоза;
 GO — фаза покоя

ли клеток,— рубомицин, адриамицин, метотрексат, амептерин, даунобластин. В фазе синтеза ДНК действуют аспарагиназа, цитозар/цитабарин, меркаптопурин, винкристин.

В фазе митоза наиболее активным являются циклофосфамид, преднизолон. Эти же препараты влияют на клетки, находящиеся в фазе покоя (GO).

Кроме того, оказалось, что применяемые противолейкемические препараты в некоторых случаях изменяют клеточный цикл. Поэтому в настоящее время выдвинута концепция синхронизирующей терапии при острых лейкозах. Сущность ее заключается в том, чтобы попытаться довести лейкозные клетки до единой функциональной стадии, а затем воздействовать на них в фазе наибольшей чувствительности к препаратам. Безусловно, эта задача крайне сложна и пока далека от разрешения. Но уже накопленный опыт указывает на возможность достижения, хотя и частично, временной синхронизации под влиянием применения цитостатических средств.

Однако, приступая к лечению лейкоза, следует твердо помнить «золотое» правило: «легче предотвратить осложнение, чем лечить его». Абсолютно необходимыми являются:

- а) ежедневная смена белья, гигиенические ванны больного;
- б) дезинфекция рук персонала, мытье волос и двухразовый ежедневный душ для ухаживающих за ребенком лиц.

Выполнение только этих процедур резко снижает риск инфекционных осложнений.

Лечение начинают также на фоне деконтаминации кишечника (колистин, полимиксин, нистатин). Обязателен туалет и обработка (метиленовым синим) полости рта.

При выборе протокола лечения необходимо определить группу риска. Для этого прежде всего следует установить фактор риска (рис. 96). Его вычисляют по номограмме. При пользовании номограммой определяются точки на шкале 1 и 2, затем соединяются прямой и отмечается точка ее пересечения со шкалой 3; затем точки на шкалах 3 и 4 соединяются прямой. Точка ее пересечения со шкалой 5 определяет фактор риска.

Выделяют индекс до 0,8, от 0,8 до 1,2 и более 1,2.

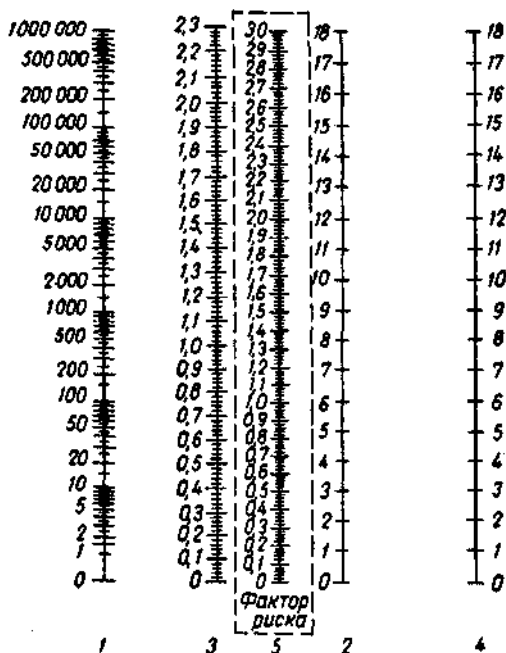


Рис. 96. Номограмма для определения факторов риска при ОЛЛ у детей:

- 1 — абсолютное число бластных клеток в крови до лечения;
- 2 — размеры печени (в см из-под края реберной дуги);
- 3 — вспомогательная шкала;
- 4 — размеры селезенки;
- 5 — факторы риска

Группа стандартного риска устанавливается, если: 1) $RF < 0,8$; 2) количество бластов в периферической крови на 8-й день лечения не превышает 1000 в 1 мкл (после 7-дневного приема преднизолона); 3) отсутствует пре-Т/Т иммунофенотип лейкоза (если у пациента не проводилось иммунофенотипическое исследование бластов, но имеется медиастинальная опухоль, то пациент в любом случае исключается из стандартной группы риска); 4) не имеется первичного поражения ЦНС; 5) отсутствуют транслокации t (9; 22) или/и BCR- ABL рекомбинации; 6) установлена полная ремиссия на 33-й день лечения.

Для отнесения больного в группу стандартного риска необходимо соблюдение всех шести критериев (табл. 129).

Группа среднего риска соответствует следующим критериям: 1) $RF > 0,8$; 2) количество бластов в периферической крови на 8-й день, после 7-дневной преднизолоновой профазы, не превышает 1000 в 1 мкл; 3) отсутствуют транслокации t (9; 22) или/и BCR-ABL рекомбинации; 4) полная ремиссия на 33-й день лечения.

Для отнесения пациента в группу среднего риска необходимо наличие у него всех четырех критериев.

Группа высокого риска отличается: 1) наличием бластов в периферической крови на 8-й день, после 7-дневной преднизолоновой профазы, более 1000 в 1 мкл; 2) наличием транслокации t (9; 22) или/и BCR-ABL рекомбинации; 3) отсутствием полной ремиссии на 33-й день лечения.

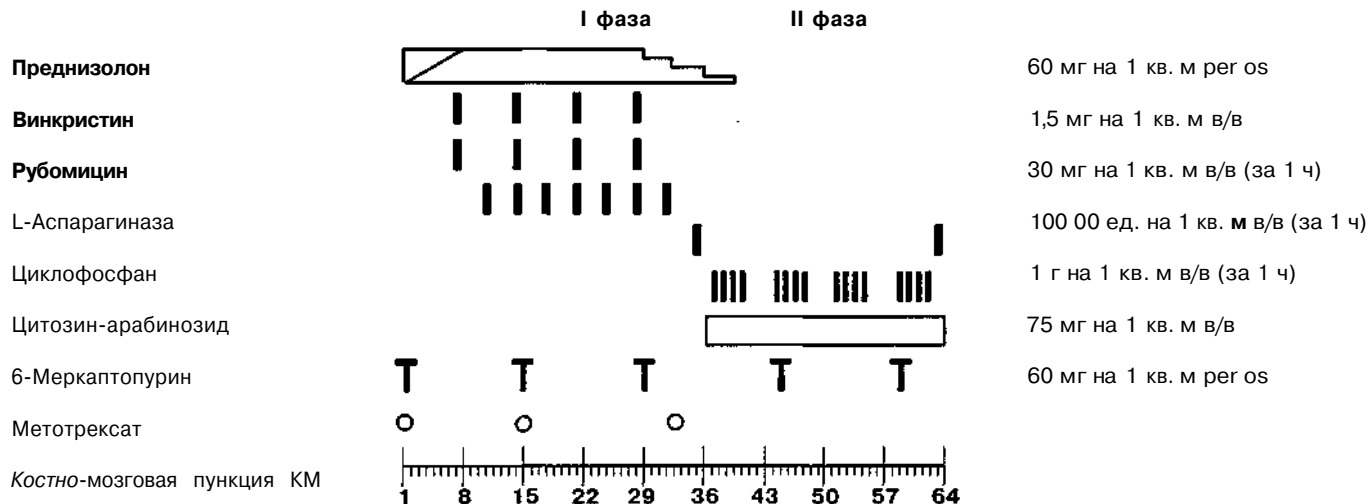
Присутствие хотя бы одного из вышеперечисленных критериев относит пациента в группу высокого риска.

Таблица 129

Критерии определения группы риска при остром лимфобластном лейкозе

Показатели	Группа риска		
	стандартного (низкого)	среднего	высокого
Коэффициент риска	$< 0,8$	$> 0,8$	
Количество бластов в крови на 8-й день лечения*, мкл	< 1000	< 1000	> 1000
Иммунофенотип	Отсутствует пре-Т и Т-клеточного		
Медиастинальная опухоль	Нет		
Поражение ЦНС	Нет		
Транслокация t (9,12) или/и BCR-ABL рекомбинация	Нет	Нет	Имеется
Полная ремиссия на 33-й день лечения	Имеется	Имеется	Отсутствует

* После 7-дневного приема преднизолона



Дозы эндолюмбального введения метотрексата:

- до 1 года — 6 мг;
- 1—2 года — 8 мг;
- 2—3 года — 10 мг;
- старше 3 лет — 12 мг

Рис. 97. Протокол I (программа ALL-BFM-90) для лечения ОЛЛ стандартного и среднего риска

Основные условия для начала этого протокола: хорошее общее состояние больного; отсутствие инфекций; лейкоциты — больше $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$; гранулоциты — более $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты — более $60 \cdot 10^9/\text{л}$.

6-Меркаптопурин назначается из расчета 25 мг на 1 кв. м в течение 8 недель.

Метотрексат (МТ) назначается в дозе 1 мг на 1 кв. м: 1/10 общей дозы вводится в течение 30 мин; 9/10 общей дозы вводятся в течение 35,5 ч путем длительной инфузии. Его назначают на 8, 22, 36, 50-й дни от начала протокола М.

Лейковорин дается из расчета 15 мг на 1 кв. м внутривенно, струйно или внутрь в таблетках на 42, 48 и 54-й час от начала введения МТХ. Расчет дозы лейковорина осуществляется по специальной таблице в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови. Если на 54-й час уровень МТХ в сыворотке более $0,25 \text{ ммоль/л}$, то требуются дополнительные введения лейковорина, рассчитанные по таблице (норма МТХ в сыворотке крови составляет $0,2 \text{ ммоль/л}$).

МТХ интравенно вводится через 2 часа от начала внутривенной инфузии МТХ в возрастной дозировке.

Первая фаза протокола II (рис. 99) проводится через две недели после протокола М.

Условия для начала протокола II следующие: продолжающаяся полная ремиссия; хорошее общее состояние больного; отсутствие инфекций; лейкоциты — более $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$; гранулоциты — более $1 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты — более $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Дексаметазон 10 мг на 1 кв. м внутрь с 1-го по 21-й день от начала протокола, затем дозу уменьшают каждые три дня на 1/3 полной отмены.

Винкристин — 1,5 мг на 1 кв. м внутривенных введений с интервалом в одну неделю (максимальная доза — 2 мг на 1 кв. м).

Адриамицин (ADR) — 30 мг на 1 кв. м, инфузия в течение 1 часа. Перед 1 и 3-м назначением необходимо провести ЭКГ и эхокардиографическое исследование: при признаках снижения сократительной функции миокарда следует прекратить дальнейшее применение ADR.

L-Аспарагиназа — 10 000 ЕД на 1 кв.м, инфузия в течение 1 часа на 8, 11, 15, 18-й дни.

Фаза П. Условия для начала фазы II протокола II: хорошее общее состояние; отсутствие инфекций; нормальный возрастной уровень креатинина в сыворотке крови; лейкоциты — более $2 \cdot 10^9/\text{л}$; гранулоциты — более $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты — более $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

Циклофосфан — 1000 мг на 1 кв. м, инфузия в течение 1 часа на 36-й день от начала протокола. Контроль диуреза и профилактика цистита такие же, как и в протоколе I.

6-Тиогуанин (6-TG) — 60 мг на 1 кв. м внутрь в 36—49-й дни, всего 14 дней. Цитозар (ARA-C) — 75 мг на 1 кв.м внутривенно ежедневно двумя блоками через 4 дня; на 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48-й дни. Желательно не прерывать блока ARA-C. Если же нужно перенести или прервать блок ARA-C, то следует прекратить и прием 6-TG. Выпавшие назначения 6-TG нужно подтянуть до плановой суммарной дозы 840 мг на 1 кв. м.

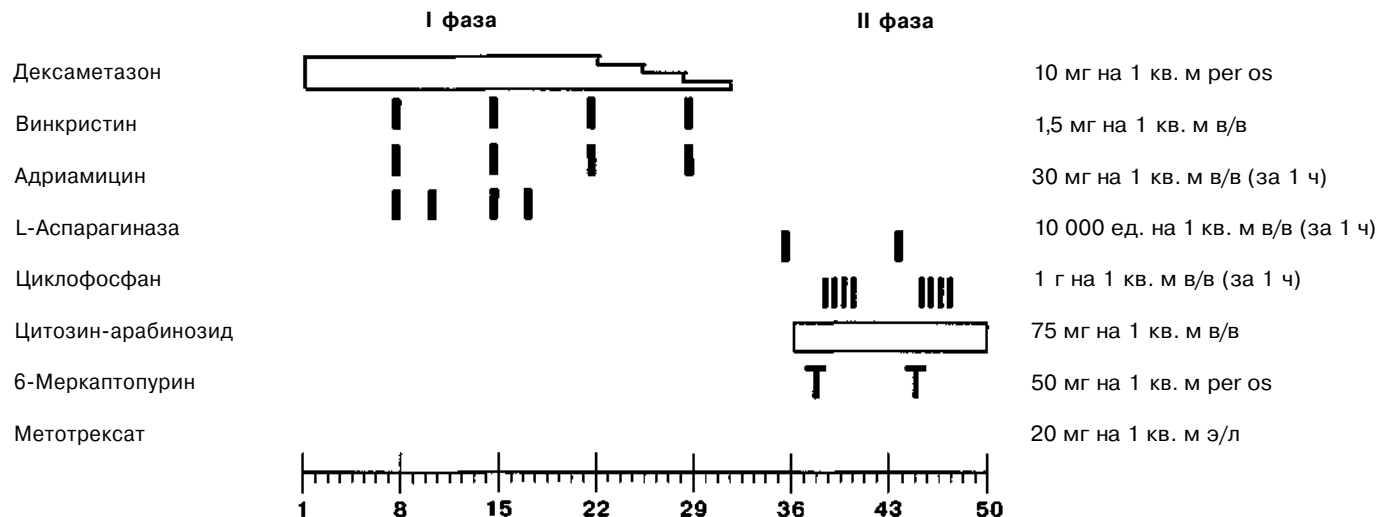


Рис. 99. Протокол II (программа ALL-BFM-90) для лечения ОЛЛ стандартного и среднего риска

МТХ интралюмбально вводится в возрастных дозировках на 38 и 45-й дни от начала протокола.

Облучение головы. При хорошем клиническом состоянии облучение головы начинается с 38-го дня протокола II.

Доза облучения зависит от возраста и от изначального вовлечения ЦНС.

Поддерживающая терапия. Поддерживающая терапия проводится в течение 2 лет (общая длительность ХТ — 2,5 года от начала лечения) двумя препаратами.

6-Меркаптопурин — 50 мг на 1 кв. м внутрь ежедневно, метотрексат — 20 мг на 1 кв. м внутрь 1 раз в неделю. В день приема необходимо контролировать общий анализ крови и регулировать дозу поддерживающей терапии в зависимости от уровня лейкоцитов:

Уровень лейкоцитов	Доза 6-МП/МТХ, %
Менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$	0%
$1-2 \cdot 10^9/\text{л}$	50%
$2-3 \cdot 10^9/\text{л}$	100%
Более $3 \cdot 10^9/\text{л}$	150%

Больные высокого риска после 33-го дня от начала лечения ведутся по рецидивным протоколам лечения ОЛЛ.

Рецидив — возврат активной стадии заболевания после полной ремиссии. Его диагностируют при: 1) наличии клинических признаков заболевания (аденопатия, увеличение печени, селезенки, нейролейкоз и др.); 2) наличие бластов в периферической крови; 3) увеличение в костном мозге содержания бластных клеток более чем на 5%.

Полная ремиссия считается достигнутой, если в костном мозге обнаруживается до 5% бластов при нормальной или незначительно сниженной клеточности; в периферической крови отсутствуют бласты и имеются признаки регенерации; при терапевтической люмбальной пункции на 29-й день в спинно-мозговой жидкости не обнаруживаются бластные клетки; не определяются также локальные лейкозные инфильтраты.

ОСТРЫЙ НЕЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Подтипы лейкоза, представленные в таблице 130, различаются по морфологии клеток в мазках крови и костного мозга, окрашенных по Романовскому— Гимза и Райту. Типы идентифицируют по тому, в какой степени доминирующие в костном мозге клетки напоминают интактные. Обычно лейкозные клетки напоминают миело- и миеломонобласты. Процентное содержание клеток, сходных с миело- или монобластами, позволяет отличить один тип лейкоза от другого. Оба типа (моно- и миелобластный) составляют 90% от всех случаев заболевания острым нелимфобластным лейкозом.

Несмотря на цитологические различия, клинические проявления и реакция на лечение одинаковы при том и другом подтипе с одним исключением: если доминирующие клетки сходны с промиелоцитом (М3), у ребенка повышен риск развития кровотечений с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием в начале лечения. Этот подтип встречается примерно у 5% больных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Длительность заболевания от момента появления первых симптомов до постановки диагноза невелика, у 50% детей она составляет менее 6 недель. Однако в анамнезе некоторых больных есть указания на возможное начало заболевания за 12 месяцев до установления диагноза. В этом случае ребенок быстро утомляется, у него часты рецидивирующие инфекции. В последние 2 недели чаще всего усиливается бледность, лихорадочное состояние, кровотечения, нарушения функции желудочно-кишечного тракта или развивается тяжело протекающая инфекция.

До получения результатов диагностических исследований невозможно отличить острый лимфобластный лейкоз от нелимфобластного. Относительным специфическим симптомом последнего служит припухание десен вследствие инфильтрации лейкозными клетками.

Первые физикальные данные сходны с таковыми при лимфобластном лейкозе. Печень и селезенка увеличиваются у 60% больных; заметна гепатоспленомегалия только у 10—15% из них. У 20% может быть

Таблица 130

FAВ-классификация острых нелимфобластных лейкозов

Морфологический тип	FAВ-тип	Особенности
Миелобластный, без созревания клеток	M1	Клетки с узким ободком цитоплазмы и выраженными ядрышками
Миелобластный, неполное созревание	M2	Клетки, как в M1, но с наличием палочковидных цитоплазматических включений красного цвета (тельца Ауэра)
Промиелоцитарный	M3	Множественные цитоплазматические азурофильные гранулы в клетках — источник прокоагулянтов (развитие ДВС)
Миеломоноцитарный	M4	Поликлональность клеток, дефекты хромосомы 16, поражение оболочек мозга, благоприятное течение
Монобластный	M5	Наличие в клетках неспецифической эстеразы, поражение ЦНС, ДВС-синдром
Эритролейкоз	M6	Клетки — в основном мегалобласты, но имеются и миелобласты
Мегакариобластный	M7	Не диагностируется морфологически, электронно-микроскопическое выявление эстеразы в тромбоцитах, наличие специфических белков

выраженная лимфоденопатия. У некоторых больных **появляется** боль в суставах, симулирующая артрит, или локализованная опухолевая масса (хлорома), которая может обусловить птоз или неврологические проявления нейролейкоза.

ДИАГНОЗ. Вариабельность исходного числа лейкоцитов и тромбоцитов та же, что при остром лимфобластном лейкозе, уровень гемоглобина варьируется от заметно сниженного до нормы; у большинства больных он составляет 50—100 г/л. Диагноз подтверждается результатами исследования мазков крови и костного мозга. У больных острым промиелоцитарным лейкозом при проведении диагностики необходимо поставить пробу на свертываемость крови с целью выявить ускорение ее внутрисосудистого свертывания и поддержания его на базальном уровне для того, чтобы оценить дальнейшее клиническое течение.

Некоторые соображения в отношении дифференциальной диагностики при остром лимфобластном лейкозе применимы и при диагностике острого нелимфобластного лейкоза. Кроме того, в последнем случае могут отмечаться признаки мегалобластных изменений костного мозга, встречающихся при дефиците фолиевой кислоты или витамина В₁₂. Опытный специалист-цитолог может легко отличить один тип лейкоза от другого по более выраженному дефекту созревания клеток, степени атипизма морфологии и процентному содержанию бластных клеток.

Иногда у ребенка проявлениям острого нелимфобластного лейкоза предшествует длительный период прогрессирующего угнетения функции костного мозга. В этой ранней фазе число бластных клеток может быть столь небольшим, что подтвердить диагноз лейкоза бывает невозможно. Диагностика может быть облегчена при выявлении анеуплоидного кариотипа клонов клеток костного мозга. В этом случае угнетение функции костного мозга может скорее усугубиться, нежели скорректироваться при проведении химиотерапии. Следовательно, наблюдение за больным — это наиболее подходящая тактика; данные о том, что рано начатое лечение имеет перед ним какие-то преимущества, отсутствуют.

В большинстве случаев стандартно приготовленных мазков крови и костного мозга, окрашенных по Райту и Гимзе, бывает достаточно для того, чтобы дифференцировать два типа бластных клеток. Информативны и гистохимические методы исследования. Клетки обычно окрашиваются пероксидазой и черным Суданом В; если их цитоплазма окрашивается реактивом Шиффа, то он распределяется по ней скорее диффузно, а не в виде глыбок, что характерно для острого лимфобластного лейкоза. При монобластном лейкозе цитоплазма окрашивается при неспецифической эстеразной реакции.

В настоящее время применяются моноклональные антитела для определения мембранных антигенов, связанных с отдельными фазами созревания миелоидных клеток. Они позволяют установить степень зрелости миелоидных лейкозных клеток. Использование моноклональных антител может быть особенно информативным у больных с затруднением гистологического диагноза. Даже с их помощью у некоторых не удастся выявить на лейкозных клетках определенные маркеры, у других

определяются маркеры двух клеточных линий (например, миелоидные поверхностные антигены и ген синтеза иммуноглобулинов).

ЛЕЧЕНИЕ. Успехи химиотерапевтического лечения острого миелобластного лейкоза у детей не столь значительны, как в лечении острого лимфобластного лейкоза. Постоянно идет поиск и совершенствование программ химиотерапии. Используется трансплантация костного мозга от HLA-идентичного родственного донора в фазе стойкой ремиссии. Она может также значительно повысить шансы на успех.

В настоящее время широко используется разработанная программа лечения AML-BFM-87 (*рис. 100*).

Пациентам с большим количеством бластных клеток (число лейкоцитов в момент установления диагноза больше $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$) терапия начинается с циторедуктивной профазы с 6-тиогуанином 40 мг на 1 кв. м в сутки и цитозаром внутривенно — 40 мг на 1 кв. м в сутки. В общей сложности профаза не должна превышать семи дней, но если по прошествии трех суток не наблюдается уменьшение бластов, начинают химиотерапию индукции (*рис. 101*), в случае опасности кровотечения возможно уменьшение даунорубина до половины дозы:

1) цитозар (ARA-C) — внутривенное введение в течение 48 ч в дозе 100 мг на 1 кв. м, с утра 1-го дня до утра 3-го дня;

2) цитозар — 30-минутное внутривенное введение 100 мг на 1 кв. м 12-кратно, с утра 3-го дня до вечера 8-го дня;

3) даунорубин (DNR) — 30-минутное короткое внутривенное введение 30 мг на 1 кв. м каждые 12 ч, дни: 3, 4, 5-й;

4) випизид (VP-16) — внутривенное введение 150 мг на 1 кв. м в сутки, утром в течение одного часа, дни: 6, 7, 8-й;

5) эндолюмбально цитозар дозируется в зависимости от возраста: меньше 1 года — 20 мг; 1–2 года — 26 мг; 2–3 года — 34 мг; больше 3 лет — 40 мг. Вводится в 1-й день или уже при выполнении диагностической люмбальной пункции.

На 15-й день от начала индукции выполняется костно-мозговая пункция. При аплазии и содержании бластов не более 5% лечение прекращается до восстановления гемопоэза. Это происходит, как правило, после 3-недельной терапевтической паузы (к 29-му дню от начала индукции). Если к этому времени регенерации нет, то следует думать об устойчивом бластном поражении. У детей, имеющих к 15-му дню в костном мозге более 10% бластов, сохраняется высокий риск (до 30%) недостижения полной ремиссии, поэтому без дальнейшего промедления следует начинать химиотерапию консолидации (*рис. 102*). Трудности по оценке пунктата костного мозга на 15-й день возникают, если содержание бластов достигает 5–10%. В этих сомнительных случаях необходимо выдержать кратковременную паузу в проведении лечения и через 7–10 дней повторно пропунктировать костный мозг.

Фаза I: 1) преднизолон — 40 мг на 1 кв. м внутрь ежедневно в дни с 1-го по 28-й с последующей отменой в течение 9 дней;

2) 6-тиогуанин — 60 мг на 1 кв. м ежедневно внутрь, дни: с 1-го по 28-й;

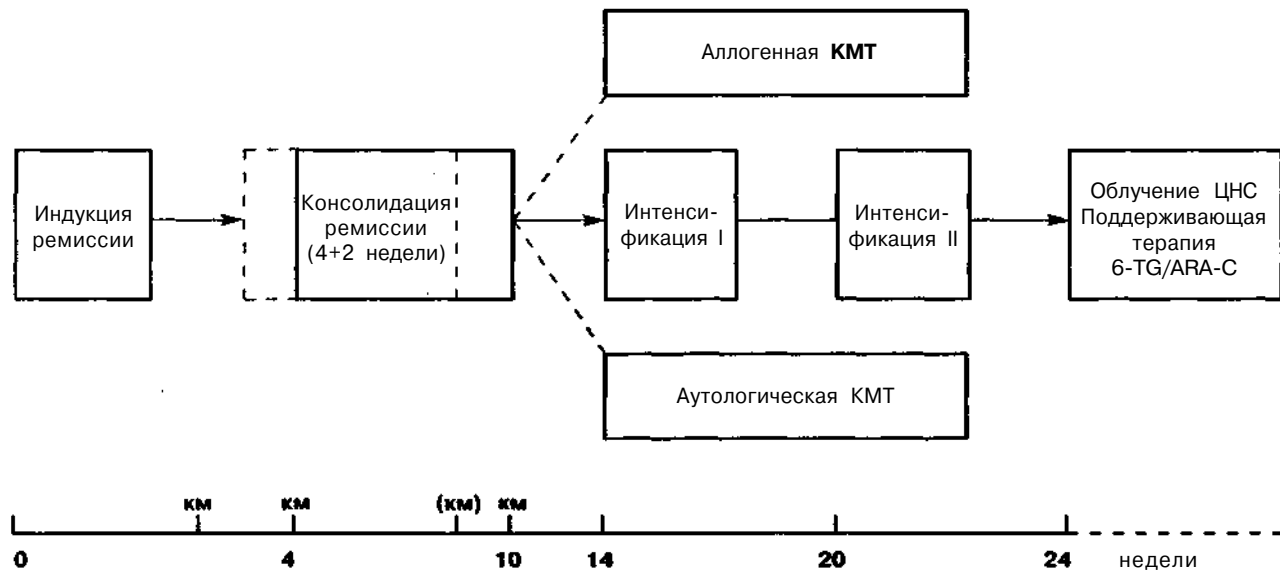


Рис. 100. Программа (AML-BFM-87) лечения острого миелобластного лейкоза

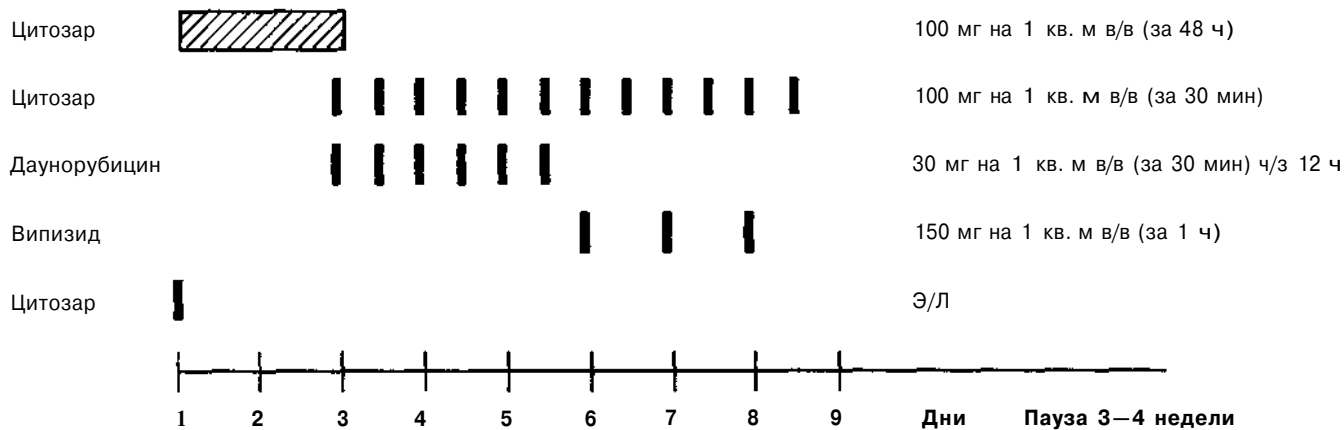


Рис. /01. Химиотерапия индукции

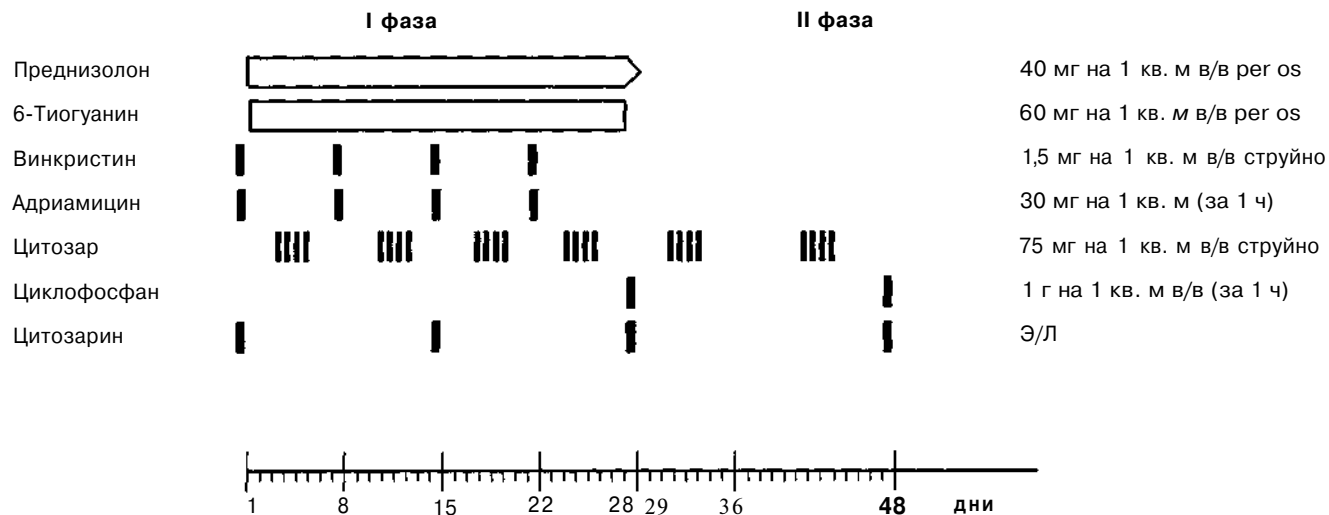


Рис. 102. Химиотерапия консолидации

3) винкристин (VCR) — внутривенно струйно в дозе 1,5 мг на 1 кв. м (максимальная однократная доза — 2,0 мг) в дни: 1, 8, 15, 22-й;

4) адриамицин (ADR) — внутривенная инфузия в течение 1 часа в дозе 30 мг на 1 кв. м в дни: 1, 8, 15, 22-й;

5) цитозар внутривенно струйно — 75 мг на 1 кв. м в дни: 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27-й;

6) цитозар эндолюмбально в возрастных дозировках в 1-й и 15-й дни.

Фаза I должна быть, по возможности, выполнена полно и без пере-рывов, между фазами I и II может быть сделана пауза отдыха на несколько дней (максимально — до 14).

Фаза II: 1) 6-тиогуанин в дозировке 60 мг на 1 кв. м поверхности тела внутрь ежедневно в 29—43-й дни;

2) цитозар внутривенно струйно — 75 на 1 кв. м в дни: 31, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41-й;

3) циклофосфан (CP) внутривенно капельно за 1 ч, дни 29 и 43-й;

4) цитозар в возрастных дозировках эндолюмбально на 29 и 43-й дни.

Следующий этап в терапии — интенсификация (рис. 103). Интенсификация I и II включает в себя 3-часовое внутривенное вливание высокодозированного цитозара в дозе 3 г на 1 кв. м каждые 12 часов с утра 1-го дня до вечера 3-го дня; випизид-инфузия в течение одного часа внутривенно 125 мг на 1 кв. м поверхности тела в сутки за час до начала введения цитозара, дни: 2, 3, 4, 5-й. Примечания к терапии высокодозированным цитозаром:

1) препарат цитозар может применяться только в ампулах емкостью 500 и 1000 мг;

2) необходимо промывание глаз 0,9%-м раствором натрия хлорида: 10 капель в глаз каждые 6 часов в дни 1—3-й; назначение кортикостероидных глазных капель (1%-й раствор гидрокортизона) по 2 капли в оба глаза каждые 6 часов в дни 4, 5-й;

3) внутривенное введение витамина В₆ (пиридоксина) по 150 мг на 1 кв. м каждые 12 часов с 1-го по 5-й день за 30 мин до высокодозированного цитозара для снижения токсического его влияния на слизистые оболочки.

По окончании пятидневного курса химиотерапии интенсификации следует ожидать фазу аплазии костного мозга на 21—28-й дни. В течение этого времени пациенты должны находиться в стационаре. При уменьшении числа лейкоцитов ниже $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ назначают парентераль-



Рис. 103. Интенсификация I и II

но антибиотики для профилактики сепсиса: как правило, в дополнение к бисептолу (5 мг на 1 кг массы тела по триметоприму) назначаются аминогликозид и цефалоспорин. При подозрении на грибковые инфекции показана терапия с применением системных антимикотиков.

II блок интенсификации следует начинать после одной недели паузы при восстановлении нормальных показателей периферической крови с соблюдением условий для блока I интенсификации.

Лечение поражений ЦНС. Для всех пациентов эндолюмбально цитозар применяется в дозировках, зависящих от возраста, при первой диагностической люмбальной пункции и во время консолидации на 1, 15, 29 и 43-й дни. Пациенты, имевшие первичное поражение ЦНС больше 10 клеток в 1 мм³ и/или первоначальное число лейкоцитов выше $70 \cdot 10^9/\text{л}$, получают профилактическое краниальное облучение. Принципиально облучение проводится только по окончании фаз интенсивной химиотерапии, т. е. через четыре недели после окончания интенсификации II, и начинается параллельно с поддерживающей терапией. Кроме применения эндолюмбального цитозара при первичной пункции, при поражении ЦНС продолжается его использование с недельными промежутками до «санации» ликвора в сумме, по меньшей мере, троекратной. При тромбоцитопении люмбальная пункция выполняется после трансфузии тромбоцитарной массы. Все последующие дозы цитозара э/л предусмотрены, как и при профилактическом лечении.

Облучение головы, Гр

Возраст	Профилактическое	Терапевтическое
< 1 года	12	20
от 1 до 3	15	24
> 3 лет	18	24

Облучение выполняется с помощью установки «Телекобальт-60» или линейного ускорителя. При этом в поле облучения попадает весь мозг, позадиглазное пространство и все основание черепа, а также особенно трудная для облучения средняя черепная ямка, не беря в расчет височно-нижнечелюстные суставы. Ежедневная однократная доза составляет не более 2 Гр, а недельная доза — не более 10 Гр. При одностороннем или двустороннем поражении яичек у мальчиков должно проводиться терапевтическое облучение пораженного яичка или, соответственно, обоих яичек в дозе от 20 до 24 Гр (лучше — на этапе I фазы консолидации).

Поддерживающая терапия начинается через 4 недели после окончания блока интенсификации II и включает: 6-тиогуанин — 40 мг на 1 кв. м внутрь ежедневно, цитозар — 40 мг на 1 кв. м подкожно каждые 4 недели в течение четырех дней подряд при числе лейкоцитов: $> 2 \cdot 10^9/\text{л}$ — 100% дозы; от $1,0$ до $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — 50% дозы, $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — не назначается. Критерии начала цикла подкожного введения цитозара: при числе лейкоцитов $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $> 80 \cdot 10^9/\text{л}$. Если эти условия не соблюдены, проводится однонедельная пауза с продолжением терапии 6-тиогуанином. Раз начатый блок терапии цитозаром должен быть, не-

взирая на значения лейкоцитов и тромбоцитов, доведен до конца и может быть прерван только в случае осложнений: инфекции с повышением температуры тела. У пациентов с устойчивой первичной ремиссией терапия прекращается по прошествии в общей сложности 1,5 лет (считая от начала терапии-индукции).

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Хронический миелолейкоз — опухоль кроветворной ткани, основной морфологический субстрат которой составляет дифференцирующиеся и зрелые гранулоциты.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. В отличие от острого лейкоза хронический возникает из клеток — предшественников миелопоэза, сохраняющих способность дифференцироваться до зрелых форм. Опухолевый процесс проходит две стадии: развернутую — моноклоновую доброкачественную и терминальную — поликлоновую злокачественную. В развернутой стадии клеточным субстратом опухоли являются преимущественно гранулоциты, нейтрофилы. В терминальной стадии субстрат опухоли составляют бласты, как при остром миелобластном лейкозе. Таким образом, хронический миелолейкоз отличается от острого миелобластного не длительностью течения, а морфологическим субстратом опухоли. Это **определяется анализом периферической крови, а также миелограммой.**

У детей встречается значительно реже, чем острый лимфобластный лейкоз, но среди хронических форм является наиболее частой формой лейкоза.

Развитию хронического миелолейкоза способствует радиация. В зоне взрыва атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки установлен факт значительного увеличения заболеваний хроническим миелолейкозом. Кроме того, причиной заболевания могут быть химические мутагены.

В 1960 году при хроническом миелолейкозе была выявлена хромосомная аномалия — филадельфийская хромосома (Ph), которая образуется в результате транслокации (перемещения) части 22-й хромосомы на 9-ю. Было показано, что эта хромосома выявляется во всех делящихся клетках миелопоэза. Имеются также описания негативного варианта по филадельфийской хромосоме хронического миелолейкоза.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. В клиническом плане в детском возрасте выделяют две формы хронического миелолейкоза: ювенильную (инфантильную) и взрослую. В обоих случаях в клинике различают развернутую и терминальную стадии заболевания.

Ювенильная форма хронического миелолейкоза встречается преимущественно в младшем возрасте (у детей до 4 лет), отличается торпидным, прогрессирующим течением. Наступает быстрая распространенность процесса. Развиваются лихорадочная реакция, анемический и

геморрагический синдромы, быстро увеличиваются селезенка и печень, лимфатические узлы.

Средняя продолжительность жизни — 9 месяцев, тогда как при взрослой форме детского хронического миелолейкоза больные живут в среднем 2 года 9 месяцев.

В начальной стадии заболевания дети жалуются на слабость, отсутствие аппетита, тошноту, рвоту. У большинства больных отмечается повышенная температура тела, бледность кожных покровов. Дети жалуются на боли в костях.

К клиническим признакам ювенильной формы хронического миелолейкоза относятся: кровоточивость в виде экхимозов, рецидивирующих носовых кровотечений, характерные высыпания на лице, которые описываются как экзематозные или пустулезные, особенно на щеках и лбу. Характерна выраженная генерализованная лимфоденопатия, гепатоспленомегалия, причем селезенка увеличена более значительно, чем печень.

Картина крови у больных с ювенильной формой хронического миелолейкоза отличается гиперлейкоцитозом ($17-80 \cdot 10^9/\text{л}$), как правило, тромбоцитопенией и анемией. Наличие «филадельфийской» хромосомы в патологических лейкозных клетках, в отличие от «взрослой», не характерно для ювенильной формы, но при «инfantильной» форме в эритроцитах больных обнаруживается высокий уровень фетального гемоглобина HbF (до 50% при норме 2%), в терминальной стадии болезни его может быть более 80%.

При гематологическом обследовании у детей отмечается:

- нормохромная анемия, довольно выраженная (у 86,1% детей);
- выраженная тромбоцитопения (у 94,4% детей);
- чаще отмечается лейкоцитоз с наличием всех переходных форм гранулоцитарного ряда: бластные клетки (миелобласты — 8—25%), промиелоциты (до 15%), миелоциты (до 18%), метамиелоциты (до 12%), палочкоядерные (до 20%) и сегменто-ядерные (до 55%) нейтрофилы. Таким образом, в формуле крови нет лейкоемического провала;
- ускорение СОЭ отмечается у 60% детей;
- число лимфоцитов снижено до 1—5%, число базофилов и эозинофилов может быть в норме или несколько увеличено.

Взрослая форма хронического миелолейкоза у детей развивается более постепенно, чем ювенильная. Начало хронического миелолейкоза труднее заметить, чем острого, в связи с длительным относительно хорошим состоянием ребенка и отсутствием жалоб. Как правило, болезнь обнаруживается случайно: при оформлении в детский сад, школу, при травме, во время купания, при обследовании по поводу других заболеваний. Старшие дети сами замечают увеличение живота, оссалгии. Увеличение лимфатических узлов для этой формы лейкоза не характерно.

В связи с постепенно нарастающей интоксикацией дети старшего возраста начинают отмечать общую слабость, утомляемость, сонливость, недомогание, повышение температуры тела, похудение. Позднее наблюдается снижение аппетита, боли в животе, вздутие живота, может усиливаться нервная возбудимость, боли в костях. Кожа приобретает бледно-серый оттенок.

В развернутой стадии заболевания больше всего поражает значительная спленомегалия. Пальпируется плотная селезенка: от 2 до 10—12 см ниже края реберной дуги. Печень также увеличена, но не так значительно. У 1/3 больных отмечаются боли в области живота, спины.

Геморрагических явлений на коже и слизистых практически не наблюдается. Увеличение лимфатических узлов отсутствует или минимально. Иногда случаются боли в костях или суставах.

Для периферической крови в развернутой стадии хронического миелолейкоза характерен нейтрофильный гиперлейкоцитоз с наличием всех промежуточных форм в лейкограмме, с присутствием миелоцитов и промиелоцитов, единичных миелобластов, увеличением палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также базофилов и эозинофилов (базофильно-эозинофильная ассоциация).

При исследовании периферической крови почти у всех (у 80%) больных детей отмечается умеренная нормохромная анемия. Количество тромбоцитов у большинства больных нормальное, у некоторых выявляется гипертромбоцитоз. Отмечается лейкоцитоз, нередко до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и более. В лейкоцитарной формуле у всех больных определяются миелобласты (3—7%), промиелоциты (1—6%), миелоциты (до 15%), метамиелоциты (2—20%). Однако миелобласты присутствуют в значительно меньших количествах, чем при ювенильной форме заболевания. Увеличено количество базофилов (0,5—4%) и эозинофилов (4—8%). СОЭ обычно в пределах 3—25 мм/ч.

В костном мозге при хроническом миелолейкозе резко увеличено число гранулоцитов, лейкоэритробластическое соотношение может составлять 10:1 или 20:1. Без существенного омоложения формулы это соотношение изменяется за счет клеток белого ряда. По морфологии миелокариоциты почти не отличаются от нормальных, и лишь хромосомный анализ обнаруживает в них вместо нормальной хромосомы из 22-й пары хромосоме с укороченным длинным плечом — «филадельфийскую хромосому».

В терминальной стадии хронического миелолейкоза клиническая картина резко меняется. Появляется значительная бледность кожи и видимых слизистых. У некоторых больных она сопровождается геморагиями, слабостью, сильной потливостью, нередко повышением температуры до 38—40° С, выраженным болевым синдромом (боли в спине, ногах, животе, припухлость и боли в области суставов). Характерно увеличение всех групп лимфоузлов, селезенка и печень заполняют всю брюшную полость или определяются на уровне пупка, гребешка подвздошной кости. При пальпации живота отмечается болезненность, нередко бывает рвота, особенно на фоне геморрагического синдрома.

Геморрагический синдром в терминальной стадии может проявиться носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, гематурией, обильными геморагиями на коже, возможно кровоизлияние в мозг; нередко некротические поражения кожи и слизистых оболочек, присоединение инфекции и развитие сепсиса, которые завершают лейкозный процесс; быстро наступающая терминальная стадия, как уже упоминалось, характерна для инфантильной формы хронического миелолейкоза.

ЛЕЧЕНИЕ. Включает применение миелосана (0,03—0,1 мг на 1 кг), миелобромола (2—4 мг на 1 кг) и гексафосфамида (0,3 мг на 1 кг массы тела). Основное правило лечения миелосаном: при снижении исходного уровня лейкоцитов наполовину следует уменьшить дозу вдвое, а затем перейти к поддерживающей терапии миелосаном (в малых дозах 1—2—3 раза в неделю в зависимости от уровня лейкоцитов и его стабилизации).

Указанные препараты дают эффект спустя только 2—3 недели, когда наблюдается уменьшение числа лейкоцитов, исчезают признаки интоксикации, уменьшаются размеры селезенки. Курс лечения миелосаном составляет 20—40 дней. Все методы лечения преследуют одну цель: уменьшить массу опухолевых клеток.

Властный криз лечат, применяя протоколы для острого лейкоза; точно так же лечат терминальную стадию. Миелосан подавляет прежде всего стволовые клетки; действуя на родоначальную клетку хронического миелолейкоза, он останавливает продукцию лейкозных клеток. В отличие от миелосана, миелобромол, 6-меркаптопурин, гексафосфамид, гидроксимочевина действуют преимущественно на пролиферирующие клетки. Эффект от этих препаратов наступает раньше, однако улучшение менее стабильно, чем от миелосана.

При наличии спленомегалии показано локальное облучение селезенки, но при этом число лейкоцитов в периферической крови должно быть не ниже $40 \cdot 10^9/\text{л}$. Обычно облучение селезенки используют при лечении в начальном этапе.

Применение указанной терапии позволяет сдерживать развитие процесса в течение 2—3 лет и более.

Литалир (гидроксикарбамид, гидреа) является эффективным медикаментом для лечения ХМЛ. В испытаниях на мышах линии L 1210 было обнаружено, что он ингибирует синтез ДНК. Исследования *in vitro* показали, что гидроксикарбамид тормозит редуктазу рибонуклеидов и убивает главным образом клетки в фазе S. Кроме того, вероятно, задерживает пролиферацию клеток в фазе G1 цикла клеток. Побочные действия наблюдаются в виде миелодепрессии, изменений со стороны печени и почек. Выход в ремиссию на этом препарате при хроническом миелолейкозе отмечен в 92,1% случаев. В клинике для индукции ремиссии литалир дают в дозе 500—2000 мг в день. Для поддерживающей терапии, по достижении ремиссии, доза составляет 500—1000 мг в день.

Трансплантация костного мозга, аллогенного от совместимого донора (сибса), производится пациентам с хроническим миелоидным лейкозом во время хронической фазы, другим пациентам с нелимфобластными лейкозами — в первую ремиссию. Описаны ремиссии после такой трансплантации.

В случаях химиотерапии ХМЛ и невозможности трансплантаций костного мозга приобретает особую значимость терапия интерфероном, которая успешна в комбинации с другими химиопрепаратами или с пересадкой костного мозга. Интерферон имеет антипролиферативное, иммуномодулирующее, антивирусное действие, а также способность индуцировать дифференцировку клеток. При ХМЛ он нормализует состав костного мозга, резко уменьшая число клеток с Ph-хромосомой.

ЛИМФОМЫ

Лимфомы — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся неопластической пролиферацией незрелых лимфоидных клеток, которые накапливаются преимущественно вне костного мозга.

Лимфомы — третий по частоте (15 на 1 млн в год) вид злокачественных опухолей у детей. Уровень заболеваемости одинаков у представителей европеоидной и негроидной популяций. Существует два основных вида лимфомы — лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и лимфосаркома (неходжкинская лимфома), которые различны по клиническим проявлениям, лечению и прогнозу (табл. 131).

Таблица 131

Распространенность лимфом в детском возрасте (на 1 млн детей)

Заболевание	Средняя частота	Мальчики (М)	Девочки (Д)	Отношение М:Д
Лимфогранулематоз	5—6	5—10	1—3	2:1
Неходжкинские лимфомы	10	15	5	3:1

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) встречается в 5—6 случаях на 1 млн детского населения, а неходжкинские лимфомы — в 10 случаях. При этом лимфогранулематоз наблюдается у мальчиков в 2 раза чаще, чем у девочек, а неходжкинские лимфомы — в 3 раза чаще.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) очень редко возникает у детей до 5-летнего возраста. Пик заболеваемости лимфогранулематозом в детском возрасте наблюдается в возрасте 12—15 лет.

Неходжкинские лимфомы встречаются у детей старше двух лет, но без значительного повышения заболевания в какой-либо возрастной группе детей.

Болезнь Ходжкина наиболее часто выявляется у детей Бразилии, Коста-Рики и Кувейта, а неходжкинские лимфомы — среди детей Бразилии, Израиля и Кубы.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Считается, что изучение лимфогранулематоза (ЛГ) началось в 1832 году, когда английский врач Томас Ходжкин (Th. Hodgkin) описал семь случаев неизвестного заболевания, характеризовавшегося увеличением лимфатических узлов и селезенки, высокой лихорадкой и смертельным исходом. В 1865 году Wilks предложил назвать это заболевание именем Ходжкина.

Лимфогранулематоз относят к злокачественным лимфомам, и он составляет от 4 до 15% всех случаев злокачественных заболеваний у детей. Впервые высказал мысль об опухолевой природе этого заболевания и описал гигантские многоядерные клетки в 1890 году. С.Я. Березовский. В 1898 году Штернберг (K. Sternberg), как и С.Я. Березовский, описал морфологическую картину лимфогранулематоза, характерные многоядерные гигантские клетки в гранулематозной ткани, которые в дальнейшем получили название клеток Березовского—Штернберга. Зарубежные авторы называют их клетками Штернберга—Рид, отдавая должное тщательному гистологическому изучению этих клеток, проведенному в 1902 году Рид (Doroty Reed). Поэтому более правильно называть эти клетки Березовского—Рид—Штернберга. В 20—30-х годах XX столетия были подробно описаны клиническая картина и патологическая анатомия ЛГ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Как и все гемобластозы, лимфогранулематоз не отличается ясностью этиологии и не имеет какого-либо одного безусловного этиологического фактора. Происхождение заболевания полиэтиологично и в ряде случаев неясно.

Несомненно, лимфогранулематоз имеет ряд черт, сближающих его с воспалительными процессами. В частности, температурная реакция, проливные поты, изменения лабораторных показателей служили основанием для суждения о нем как заболевании инфекционной природы. Как доказательство контагиозности приводятся данные о повышенном риске заболевания среди учителей и врачей, описаны семейные случаи, отмечена сезонность роста заболеваемости.

Получены некоторые аргументы в пользу вирусной этиологии, вируса Эпштейна—Барра (EBV). В 50% случаев в клетках Березовского—Штернберга и в сыворотке крови больных находят высокий титр антител против вирусного антигена (EBV).

Имеются сведения о неопластической природе болезни Ходжкина. В пользу опухолевой природы заболевания говорят прогрессирование процесса и склонность к инфильтративному росту в терминальной стадии болезни. Доказаны опухолевые качества клетки Березовского—Штернберга (анэуплоидия, клональность), присутствие которых является непременным условием для постановки диагноза лимфогранулематоза. Иммунологическое и морфоцитохимическое изучение клеток Березовского—Штернберга привело к предположительному выводу о происхождении этих клеток из предшественников моноцитарно-макрофагального ряда. Поэтому заболевание включено в группу новообразований кроветворной системы с первичным поражением лимфатического аппарата и характеризуется образованием специфической гранулематозной ткани в лимфатических узлах и других органах.

В трактовке характера распространения его по организму ведущей является концепция об уницентрическом генезе первичного опухолевого очага с последующим метастазированием лимфогенным или гематогенным путем.

Цитогенетические исследования показали, что в пораженных лимфатических узлах наряду с нормальными присутствуют и клетки измененного кариотипа. При этом в аномальных клетках наблюдаются коли-

чественные и структурные перестройки хромосомного набора. Имеются различные варианты гипоплоидных и гипердиплоидных клеток. Общий уровень анеуплоидии при лимфогранулематозе составляет 27%, что в пять раз выше спонтанного уровня.

Наряду с нарушением числа хромосом в клетках лимфатических узлов у больных лимфогранулематозом обнаружен ряд перестроек структурного характера. Так, описана делеция короткого плеча хромосом 17—18 (мельбурнская хромосома M1). Однако следует отметить, что обнаружить патологию хромосомного набора, свойственную только лимфогранулематозу, пока не удалось.

Доказан семейный характер заболевания, причем придается значение наличию определенных особенностей эритроцитарных антигенов (фенотипов SS и Fy(a+b)), являющихся генетическими маркерами лимфогранулематоза.

В патогенезе заболевания придается большое значение нарастающему иммунодефициту. Нарушается функция Т-лимфоцитов, подавляется клеточный иммунитет. Больные становятся высокочувствительными к вирусной, микробной, грибковой инфекции. Считают, что клетки-мутанты, чужеродные для организма, способствуют развитию патологических процессов, напоминающих реакцию «трансплантат против хозяина», и чем больше масса опухолевых клеток, тем тяжелее протекает болезнь.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ весьма разнообразны и зависят от формы и стадии заболевания. Чаще всего (78%) встречается шейная форма, когда процесс начинается с увеличения одного или сразу нескольких лимфатических узлов шейной группы. Постепенно размеры и количество узлов нарастают, и они превращаются в опухолевидное образование. Типично наличие конгломерата, состоящего из неспаивающихся между собой и окружающими тканями лимфатических узлов плотно-эластической консистенции, безболезненных при пальпации, никогда не нагнаивающихся и не ведущих к образованию свищей. Профессор А.А. Кисель образно называл их «картошкой в мешке».

В более редких случаях первичный очаг локализуется во внутригрудных, абдоминальных, подмышечных или паховых лимфатических узлах, селезенке и других внутренних органах.

Первичное поражение шейной группы лимфатических узлов обнаруживают обычно при пальпации области шеи; в этот период болезни ребенок не предъявляет субъективных жалоб, пальпация пораженных узлов безболезненна, симптомы интоксикации еще отсутствуют. Первичное поражение внутригрудных лимфатических узлов нередко выявляют при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. В то же время при абдоминальной форме заболевания состояние ребенка нарушается быстро, появляются боли в животе, но так как абдоминальные лимфатические узлы малодоступны пальпации, их поражение диагностируют лишь при достижении ими больших размеров. Диагноз данной формы болезни, а также форм с первичной локализацией процесса в различных внутренних органах ставят с большими трудностями, а шейной и внутригрудной.

Болезнь имеет склонность к прогрессированию. В процесс вовлекаются группы лимфатических узлов, селезенка и печень, что сопровождается их увеличением. Могут поражаться также легкие, плевра, желудочно-кишечный тракт, костный мозг, скелет, нервная система.

Генерализация процесса сопровождается симптомами интоксикации: потерей аппетита, вялостью, похуданием, повышением температуры тела; лихорадка нередко принимает волнообразный характер. Больного беспокоят проливные поты, особенно во время сна; иногда появляются зуд кожи, аллергическая сыпь. Быстрое развитие симптомов интоксикации характерно для абдоминальной формы заболевания, при которой рано вовлекаются в процесс паренхиматозные органы.

Лимфогранулематозу присуще нарушение клеточного иммунитета в виде снижения реакции гиперчувствительности замедленного типа, что проявляется отрицательными результатами кожных проб с туберкулином, поздним отторжением пересаженного кожного лоскута. Это связано с уменьшением абсолютного и относительного содержания тимусзависимой популяции лимфоцитов и изменением их функциональных и морфологических свойств. Наличие иммунного дефекта обуславливает предрасположенность больных к инфекционным заболеваниям, которые могут резко ухудшить состояние детей и быть причиной смерти. Особенно тяжело протекают при лимфогранулематозе вирусные инфекции: ветряная оспа, опоясывающий лишай, корь.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В 1944 году была предложена первая морфологическая классификация, позволившая установить определенную корреляцию между тяжестью течения болезни и морфологическими изменениями. В соответствии с этой классификацией выделяли парагранулему, гранулему и саркому Ходжкина. В начале 60-х годов была предложена более тонкая детализация с выделением 6 морфологических вариантов. В окончательном виде классификация ЛГ была утверждена в 1965 году на Международном симпозиуме по ЛГ в Рye (штат Нью-Йорк, США) и модифицирована в 1971 году в Энн-Арборе (США) на Международном симпозиуме, а в 1993 году эта классификация практически без существенных изменений включена в классификацию лимфоидных неоплазм.

Современная международная клиническая классификация рассматривает патологический процесс с двух точек зрения — распространенности и клинических проявлений. По распространенности патологического процесса выделяют четыре стадии заболевания (*табл. 132*):

Таким образом, в IV стадии присоединяются поражения внутренних органов — костного мозга, легких, печени, почек и др. Но не все поражения внутренних органов относят к IV стадии. Если эти изменения развиваются в результате местного распространения опухолевого процесса из регионарных ЛУ на смежные с ними отделы паренхиматозных органов и носят ограниченный характер, то их считают вариантом I, II или III стадии с указанием на наличие у больного экстранодального поражения.

В 1971 году в эту классификацию были внесены дополнения. Предложено первичный экстранодальный очаг (т.е. расположенный вне лим-

Классификация лимфогранулематоза у детей

Стадия	Характеристика
I	Поражение только одной области лимфатической системы или двух смежных областей
II	Специфические изменения в нескольких несмежных областях лимфатической системы, но по одну сторону диафрагмы
III	Поражения по обе стороны диафрагмы, но ограничены изменениями в лимфатических узлах, селезенке и вальдейеровом лимфатическом кольце
IV	Диффузное или диссеминированное поражение одного или более внелимфатических органов или тканей с поражением или без поражения лимфатических узлов

фатического узла) обозначать дополнительной буквой Е, а при III—IV стадиях заболевания обозначать экстранодальные поражения дополнительными буквами: S — селезенка, L — легкие и т.д.

Каждую стадию подразделяют на две подгруппы в зависимости от отсутствия (А) или наличия (В) одного или нескольких следующих общих симптомов лимфогранулематоза: лихорадки (выше 38° С), обильных ночных потов, кожного зуда и/или быстрой (за 6 месяцев) потере в массе более чем на 10%.

Помимо общих симптомов выделяют также биологические признаки активности. К ним относят анемию, лейкоцитоз или лейкопению, абсолютную лимфоцитопению (менее 1000 лимфоцитов в 1 мкл), высокую СОЭ, кожную анергию, жалобы на слабость, недомогание, боли. Перечисленные симптомы учитываются и регистрируются в истории болезни, но их выявление в отсутствие перечисленных выше четырех симптомов является недостаточным для отнесения больного в подгруппу В.

ДИАГНОСТИКА. В связи с решающим значением степени распространенности опухолевого процесса в судьбе больного ЛГ разработана и внедрена в клиническую практику строгая система обследования при ЛГ, позволяющая с большой степенью точности установить стадию болезни.

А. Обязательные исследования:

- 1) подробное изучение анамнеза заболевания и тщательное клиническое обследование больного;
- 2) биопсия одного из пораженных ЛУ (желательно не пахового) и при выявлении ЛГ установление его морфологической формы;
- 3) лабораторные исследования: общий анализ крови, исследование уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови;
- 4) изучение функции почек и печени (радиоизотопная нефро- и гепатосцинтиграфия, экскреторная урография, ультразвуковое исследование);
- 5) рентгенография органов грудной клетки.

Б. Обязательные исследования, проводимые **при** определенных условиях:

- 1) томография органов грудной клетки;
- 2) нижняя каваграфия;
- 3) биопсия костного мозга (при высоком содержании щелочной фосфатазы в сыворотке крови, неясной анемии и других изменениях со стороны крови);
- 4) радиоизотопное сканирование забрюшинных узлов, селезенки, печени и других органов.

В. Вспомогательные исследования: скелетная скинтиграфия, некоторые биохимические и иммунологические исследования.

Центральным в диагностике лимфогранулематоза является обнаружение клеток Березовского—Штернберга.

Для клеток Березовского—Штернберга характерны следующие особенности: это больших размеров (гигантские) многоядерные клетки со светлой серо-голубой цитоплазмой, с двумя или несколькими ядрами, имеющими четко очерченную мембрану, часто расположенными симметрично, с так называемым зеркальным изображением. Ядрышки крупные, чаще — одно, с наличием в окружности зоны просветления хроматина. В пунктионном биоптате или отпечатке из пораженного лимфоузла при морфологическом исследовании мазка и гистологически одновременно обычно выявляются предшественники клеток Березовского—Штернберга, клетки Ходжкина — тоже большие, со светлой цитоплазмой, всегда одноядерные элементы, в ядре — крупная нуклеола. Наличие в препарате только клеток Ходжкина позволяет высказать лишь предположительный диагноз и не является основанием для начала лечения. Диагноз становится бесспорным при обнаружении клеток Березовского—Штернберга. В пунктате лимфатических узлов часто отсутствуют клетки Березовского—Штернберга, что затрудняет диагностику и обуславливает необходимость гистологической верификации диагноза.

Гистологически лимфогранулематоз подразделяют на четыре типа: тип с лимфоидным преобладанием, тип нодулярного склероза, смешанноклеточный тип, тип лимфоидного истощения (гистопатологическая классификация, 1965).

Тип с лимфоидным преобладанием характеризуется диффузной или очаговой пролиферацией лимфоцитов, нередко в сочетании с гистиоцитами. Часто встречаются клетки Ходжкина. Немногочисленны эозинофилы и плазматические клетки. Клетки Березовского—Штернберга содержатся в небольшом количестве. Этот тип лимфогранулематоза имеет наиболее благоприятное течение.

Тип нодулярного склероза отличается развитием тяжелой соединительной ткани, гистологически подразделяющих опухоль на отдельные узелки (нодулы). Внутри узелков обнаруживается большое количество клеток Березовского—Штернберга, наряду с лимфоцитами, гистиоцитами, эозинофильными и нейтрофильными сегменто-ядерными лейкоцитами, плазматическими клетками. Иногда обнаруживают очаги некроза. При нодулярном склерозе заболевание относительно медленно прогрессирует.

Смешанноклеточный тип характеризуется клеточным полиморфизмом, наличием в опухолевом разрастании большого количества типичных клеток Березовского—Штернберга, а кроме того, лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, плазматических клеток. Много полей фиброза и очагов некроза. Заболевание этого типа протекает менее благоприятно, чем двух предыдущих.

При лимфоидном истощении в препарате наблюдается резкое уменьшение числа лимфоцитов, вплоть до полного их исчезновения. Много клеток Березовского—Штернберга. Среди тяжелой соединительной ткани видны небольшие скопления гистиоцитов, клеток Ходжкина. Имеют место некрозы. Тип лимфоидного истощения соответствует неблагоприятному течению болезни, обычно IV стадии.

В крови в I стадии заболевания часто отмечают умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, относительную лейкопению. Довольно характерной является эозинофилия. СОЭ несколько увеличена. По мере прогрессирования процесса присоединяется анемия; лейкоцитоз обычно сменяется лейкопенией, чему в немалой степени способствует проводимая цитостатическая терапия. Появляется абсолютная лимфопения, СОЭ достигает очень высоких цифр (до 60 мм/ч и более). В терминальной стадии часто регистрируется тромбоцитопения.

Изменения в картине костно-мозгового пунктата наступают очень рано в виде симптомов активации или угнетения эритропоэза; позже присоединяется нарушение гранулоцитопоэза и мегакариоцитопоэза в сторону как активации, так и торможения этих процессов. У 30% больных наблюдается эозинофильная и ретикулоплазматическая реакция. Число миелокариоцитов варьируется в широких пределах, иногда в них появляются дегенеративные изменения. В финале заболевания обычно прогрессирует миелодепрессия, которая может перейти в необратимую тотальную аплазию костного мозга. Степень угнетения кроветворения резко возрастает в результате противоопухолевой терапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Зависит от первичной локализации процесса и клинической стадии заболевания. Шейную форму необходимо отличать от лимфаденита различной этиологии (вульгарной, туберкулезной и др.), болезни Брилла—Симмерса, поражения шейных лимфатических узлов при лейкозе, метастазах злокачественной опухоли. При внутригрудной форме лимфогранулематоз следует дифференцировать от туберкулезного бронхоаденита, саркоидоза, опухоли вилочковой железы, лимфосаркоматоза, лейкоза, дермоидной кисты. При абдоминальной форме необходимо проведение дифференциальной диагностики с туберкулезным мезаденитом, злокачественными новообразованиями брюшной полости, брюшным тифом. Преимущественное поражение печени и селезенки при генерализации процесса обязывает исключить круг заболеваний, сопровождающихся гепатоспленомегалией.

ЛЕЧЕНИЕ. Эпохальной датой в истории изучения ЛГ является 1950 год, когда лучевой терапевт из Торонто Vera Peters опубликовала свои первые клинические наблюдения (проводившиеся с 1924 года!)

с отдаленными результатами лучевого лечения ЛГ по предложенной ею методике. Из 133 больных, леченных Peters в 1924—1942 годы, через 5 лет количество выживших составило 51% и через 10 лет — 35%. Эти цифры были значительно выше данных, приводимых другими авторами. Peters доказала принципиальную возможность излечения от ЛГ и опровергла широко распространенное представление о ЛГ как о «системном заболевании», т.е. первично генерализованном опухолевом процессе. Peters были разработаны принципы так называемого «радикального» метода лучевого лечения ЛГ. При анализе причин, оказывающих влияние на продолжительность жизни больных, Peters отмечает, что решающую роль в судьбе больного играет степень распространенности болезни, и делает два важных вывода о методике лучевой терапии локализованных форм ЛГ: выживаемость больных значительно увеличивается при интенсивном облучении очага поражения, обеспечивающем уничтожение (эрадикацию) всех опухолевых клеток, и облучении смежных с очагом поражения, внешне не измененных отделов лимфатической системы (так называемое «профилактическое» облучение).

Успехи лучевой терапии ЛГ стимулировали и разработку эффективных схем химиотерапии. В 60-х годах были разработаны основные принципы современной химиотерапии ЛГ, предполагающей сочетанное применение нескольких цитостатиков (полихимиотерапия) с разным механизмом действия.

Новые методы лучевого лечения (в частности с применением мегавольтных источников облучения), полихимиотерапии и их сочетания значительно улучшили прогноз у больных ЛГ: 20-летняя выживаемость больных ЛГ (всех стадий) повысилась после 1970 года до 74% против 46% до 1970 года.

Как отмечалось, одним из достижений современной химиотерапии ЛГ считают сочетанное использование нескольких цитостатиков с разным механизмом действия (полихимиотерапия). Обычно подбирают препараты, относящиеся к разным классам противоопухолевых средств, т. е. сочетание алкилирующих агентов (мустарген, циклофосфамид) с ядами веретена (винкристин, винбластин), производными метилгидразина (наттулан), противоопухолевыми антибиотиками, кортикостероидами и др.

Начиная с середины 80-х годов в лечении больных лимфогранулематозом с успехом начали применяться протоколы Немецкого общества по исследованию и лечению лейкозов в детском возрасте, в том числе болезни Ходжкина (как гемобластоза). В частности, химиотерапия гранулематоза проводится по протоколу DAL-HD-90 (D—Deutsche A—Arbeitsgemeinschaft für L—Leukamieforschung und —behandlung im Kindesalter e. V. (DAL)-HD-Hodgkin's disease). Приоритет в разработке этого протокола принадлежит профессору Г. Шеллону (DAL-78-90, G. Schellong, 1986, 1988, 1990).

Согласно протоколу, пациенты разделяются в соответствии с полом. Девочки (табл. 133) получают химиотерапию в комбинации ОРРА (онковин (винкристин), прокарбазин, преднизолон, адриамицин), мальчики (табл. 134) — в комбинации ОЕРА (онковин (винкристин), этопозид, преднизолон, адриамицин). Эти изменения в химиотерапии связаны

**Схема ОППА (ОРПА)-терапии лимфогранулематоза
согласно протоколу DAL-HD-90 (для девочек)**

Цитостатик	День	Доза
Винкристин (онковин)	1, 8, 15	1,5 мг на 1 кв. м внутривенно струйно (максимальная доза 2 мг)
Прокарбазин	1 - 15	100 мг на 1 кв. м в таблетках внутрь в 2—3 приема в течение 15 дней
Преднизолон	1—15	60 мг на 1 кв. м в таблетках внутрь в 3 приема в течение 15 дней
Адриаамин	1, 15	40 мг на 1 кв. м внутривенно в течение 30 мин

Таблица 134

**Схема ОЕПА (ОЕРА) -терапии лимфогранулематоза
согласно протоколу DAL-HD-90 (для мальчиков)**

Цитостатик	День	Доза
Винкристин (онковин)	1, 8, 15	1,5 мг на 1 кв. м внутривенно струйно (максимальная доза 2 мг)
Этопозид	3, 4, 5, 6	125 мг на 1 кв. м внутривенно в течение 60 мин
Преднизолон	1—15	60 мг на 1 кв. м в таблетках внутрь в 3 приема в течение 15 дней
Адриаамин	1, 15	40 мг на 1 кв. м внутривенно в течение 30 мин

с тем, что прокарбазин в дальнейшем приводит к развитию бесплодия у мужчин (расстройство сперматогенеза).

Длительность одного цикла терапии составляет две недели, перерыв между циклами также равен двум неделям.

Больные с I и НА стадиями получают только два цикла химиотерапии (рис. 104, 105).

Больные со стадиями болезни IB и ША, а также при наличии экстра-нодальных поражений (IE и ПЕА), кроме циклов ОРПА и ОЕРА, получают два цикла ЦОПП (СОРР)-терапии (табл. 135). Мальчики и девочки со стадиями болезни IIIB, IV, а также при наличии экстранодальных поражений (ПЕВ, ШЕ) получают четыре цикла СОРР-терапии (рис. 104, 105).

Через две недели после окончания химиотерапии проводится лучевая терапия соответственно стадии заболевания и только на те области, поражение которых было подтверждено изначально (рис. 104, 105).

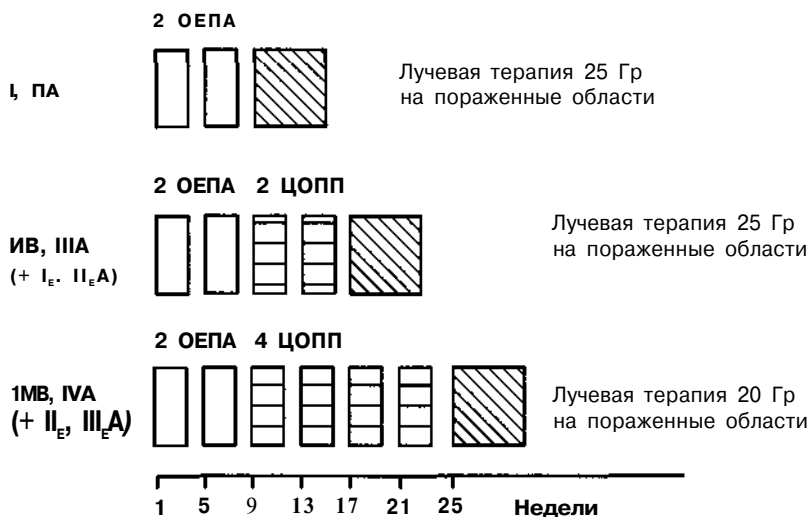


Рис. 104. Лечение лимфогранулематоза
по протоколам DAL-HD-90 (девочки)

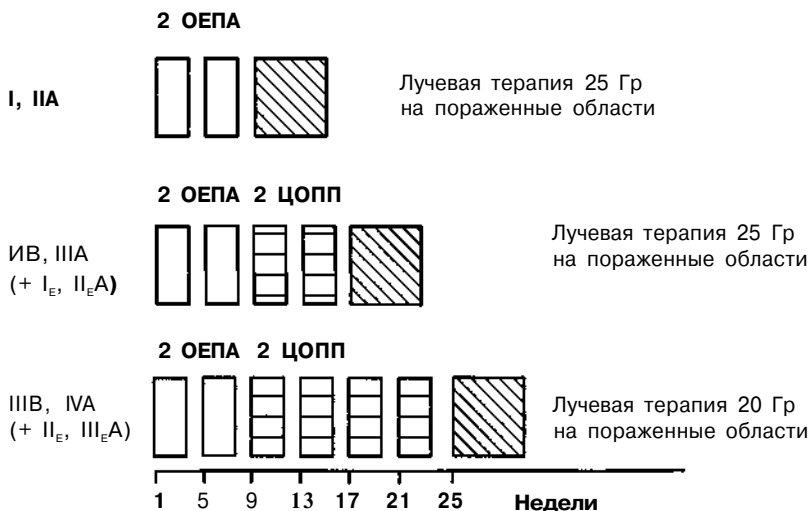


Рис. 105. Лечение лимфогранулематоза
по протоколам DAL-HD-90 (мальчики)

Схема ЦОПП (COPP) терапии лимфогранулематоза согласно протоколу DAL-HD-90

Цитостатик	День	Доза
Циклофосфамид	1, 8	500 мг на 1 кв. м внутривенно
Винкристин (онковин)	1, 8	1,5 мг на 1 кв. м внутривенно струйно (максимальная доза 2 мг)
Прокарбазин	1—15	100 мг на 1 кв. м в таблетках внутрь в 2—3 приема в течение 15 дней
Преднизолон	1 - 15	40 мг на 1 кв. м в таблетках внутрь в 3 приема в течение 15 дней

С каждым введением циклофосфамида назначается уроротектор мес-на (урометоксан) по 200 мг на 1 кв. м внутривенно струйно, сразу после введения циклофосфана, а также через 4 и 8 ч.

Условием начала следующего цикла является состояние здоровья больного: число лейкоцитов — более $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$; число гранулоцитов — более $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$; число тромбоцитов — более $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Химиотерапия прерывается, если развивается тяжелая инфекция, температура более $38,5^\circ\text{C}$, пневмония, подозрение на сепсис, ветряная оспа, опоясывающий лишай и др.

Лечение ЛГ предполагает стойкую эрадикацию всех очагов поражения с помощью лучевой терапии, которую начинают через две недели после курсов химиотерапии.

Современная «радикальная» лучевая терапия ЛГ выполняется с применением мегавольтных источников излучения. В тех случаях, когда лучевая терапия является ведущим методом лечения, в зону облучения включают не только выявленные очаги поражений, но и смежные с ними области вероятного распространения патологического процесса («профилактическое облучение»), при этом поглощенные дозы облучения должны обеспечивать уничтожение всех опухолевых клеток в облучаемом участке.

В соответствии с этими требованиями суммарные поглощенные дозы в очагах поражения должны составлять 25—30 Гр, а в зоне «профилактического облучения» — не ниже 20 Гр.

Очень важно и правильное дробление названных суммарных доз: обычно больных облучают 5 раз в неделю в разовых дозах 1—1,5 Гр из расчета 5—7,5 Гр в неделю. Радикальная лучевая терапия проводится с крупных полей. Облучение участков лимфатической системы, расположенных выше диафрагмы, выполняется с «мантиевидных» полей, а участков ниже диафрагмы — с полей, имеющих форму перевернутой буквы Y, при этом тщательно экранируют непораженные органы, гортань, большую поверхность легких, головки плечевых костей, гениталии и др.

Современные методы лучевого и лекарственного лечения позволяют добиться стойкого излечения у подавляющего большинства больных ЛГ.

В результате описанного лечения выживаемость достигает 95%, в том числе с безрецидивным течением у 90% больных.

Лечение должно проводиться только в специализированных гематологических (онкологических) центрах, обладающих современными возможностями для точной диагностики болезни, установления степени распространенности опухолевого процесса и владеющих всем арсеналом лекарственных и лучевых методов лечения ЛГ.

ПРОГНОЗ. В значительной степени зависит от того, в какой стадии начато лечение. Поэтому настоятельно рекомендуется провести гистологическое или цитологическое исследование при любом периферическом лимфадените в случае отсутствия тенденции к излечению в течение месяца. При локализованных формах достигается полное выздоровление у 80—90% детей. Болезнь в запущенной стадии ограничивает терапевтические возможности, и больной может умереть через несколько месяцев или 1—3 года от начала лечения. Выживаемость определяется в известной степени наличием или отсутствием симптомов интоксикации: без этих симптомов наступает длительная ремиссия или выздоровление; при появлении лихорадки, профузных потов, кожного зуда, похудания прогноз резко ухудшается. Определенное значение имеет и морфологический тип заболевания: лимфоидно-гистиоцитарный вариант отличается доброкачественным течением, при лимфоидном истощении прогноз наиболее неблагоприятный.

Часто наблюдают поздние побочные эффекты терапии: вторичные злокачественные новообразования, нарушения функции щитовидной железы, нарушения роста и бесплодие.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Неходжкинские лимфомы — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся неопластической пролиферацией незрелых лимфоидных клеток, которые в противоположность злокачественным лимфоидным клеткам при остром лимфобластном лейкозе накапливаются преимущественно вне костного мозга.

Первично поражается лимфатическая ткань, поэтому так многообразны клинические проявления неходжкинских лимфом у детей.

Вся группа злокачественных лимфом по частоте занимает третье место, уступая острому лейкозу и опухолям мозга.

Неходжкинские лимфомы встречаются приблизительно так же часто, как и лимфогранулематоз. В разные периоды детства неходжкинские лимфомы развиваются неодинаково, при этом у детей до 5 лет они диагностируются реже, а основной пик заболеваемости приходится на возраст 5—9 лет. Мальчики заболевают приблизительно в три раза чаще, чем девочки.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. К факторам риска можно отнести первичные иммунодефицитные заболевания и семейную предрасположенность. Некоторое увеличение частоты неходжкинских лимфом было отмечено в Японии после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки.

Вирусная этиология подтверждена только для африканской лимфомы Беркитта. Из других этиологических факторов можно отметить длительную антигенную стимуляцию и нарушение иммунорегуляции. В настоящее время считается, что неходжкинские лимфомы у детей могут развиваться как из Т-, так и В-лимфоцитов. Среди хромосомных нарушений отмечается удлинение плеча хромосомы 14.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Как правило, симптоматика при неходжкинских лимфомах у детей имеет очень короткую продолжительность. Заболевание быстро генерализуется, что чаще всего проявляется вовлечением в процесс костного мозга и оболочек головного мозга. Различают несколько основных клинических форм в зависимости от локализации поражения: 1) переднее средостение; 2) брюшная полость; 3) глоточное кольцо; 4) периферические лимфатические узлы.

При поражении средостения заболевание начинается настолько остро, что чаще всего требуется неотложное лечение. Как правило, дети госпитализируются в срочном порядке в стационар, поскольку в клинической картине преобладают симптомы удушья и синдром верхней полой вены, сопровождающиеся цианозом и одышкой. Увеличение шейных и надключичных лимфатических узлов встречается при этом менее чем у половины больных. На рентгенограмме грудной клетки выявляется значительное расширение тени средостения, обусловленное увеличением всех групп лимфатических узлов средостения и вилочковой железы. Нередко отмечается плеврит. При диагностической плевральной пункции жидкость чаще всего имеет геморрагический характер. Проведенное цитологическое исследование плевральной жидкости подтверждает клинко-рентгенологический диагноз. При отсутствии плеврита и поражения периферических узлов верификация диагноза затруднена, поскольку биопсия лимфатических узлов средостения вследствие тяжести состояния опасна для больного. Иногда приходится начинать лечение, основываясь только на клинко-рентгенологических данных, хотя это и противоречит основным установкам онкологии, указывающим на необходимость морфологического подтверждения диагноза.

Морфологическим субстратом при медиастинальных поражениях чаще всего являются Т-лимфоциты. Для этого варианта неходжкинских лимфом у детей характерна наиболее высокая частота вовлечения в процесс костного мозга (от 30 до 60%, по данным различных авторов) и оболочек головного мозга (до 15% у-первичных больных). Следует отметить, что поражение оболочек головного мозга, как правило, сочетается с поражением костного мозга. Ответ на проводимое лечение (даже на применение только кортикостероидных препаратов) быстрый, однако рецидивы заболевания и дальнейшее прогрессирование процесса также наступают очень быстро. Эта первичная локализация встречается у 30—40% детей с неходжкинскими лимфомами.

Абдоминальные формы являются следующей по частоте локализацией неходжкинских лимфом у детей. Условно можно выделить две формы абдоминальных лимфом, обусловленных поражением желудочно-кишечного тракта (чаще всего илеоцекальной области, тонкой кишки) и мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов. У больных 1-й группы заболевание протекает вначале бессимптомно, а впоследствии дети поступают в хирургическую клинику с явлениями кишечной непроходимости, где и подвергаются срочной операции. У больных 2-й группы заболевание может проявляться явлениями кишечного дискомфорта, болями в животе, увеличением его объема. Чаще всего такие больные поступают в стационар с далеко зашедшими формами заболевания, асцитом. Цитологическое исследование асцитической жидкости, как правило, подтверждает диагноз.

Морфологическим субстратом при абдоминальных лимфомах чаще являются В-лимфоциты. Частота вовлечения в процесс костного мозга достигает 25%, а поражения оболочек головного мозга — 10%. Из всех видов неходжкинских лимфом у детей при абдоминальной локализации самый лучший прогноз. Первичная абдоминальная локализация встречается у 30—40% больных.

Первичное поражение периферических лимфатических узлов выявляется у 20% больных. Чаще всего поражаются шейные и надключичные лимфатические узлы, реже — паховые. Заболевание начинается с бессимптомного увеличения лимфатических узлов какой-либо одной группы. Наличие поражения даже одной группы лимфатических узлов не исключает генерализованного процесса (поражение костного мозга, печени, легких), поэтому тактика лечения должна быть активной, как и при других видах лимфом. Очень редко наблюдаются доброкачественно протекающие формы. Поражение костного мозга встречается приблизительно у 20% первичных больных, а оболочек головного мозга — у Ю-15%. Лимфосаркомы этой локализации могут возникать как из Т-, так и из В-лимфоцитов.

При поражении желез глоточного кольца заболевание проявляется увеличением миндалин, изменением тембра голоса, гнусавостью. Мысль о наличии злокачественной опухоли чаще всего возникает при появлении поражения регионарных (верхнешейных) лимфатических узлов, по поводу чего больной обращается к специалисту. При этой локализации чаще диагностируются более ранние стадии заболевания, поскольку опухоль определяется визуально. Поражение костного мозга и оболочек головного мозга диагностируется реже, чем при других локализациях лимфосаркомы у детей.

Для установления правильного диагноза кроме сбора анамнеза и осмотра необходимы следующие методы исследования: 1) пункционная или эксцизионная биопсия; 2) пункция костного мозга; 3) спинно-мозговая пункция и цитологическое исследование цереброспинальной жидкости; 4) рентгенограмма грудной клетки.

Сканирование печени, селезенки, почек может дать информацию о состоянии этих органов, но они имеют меньшее диагностическое значение, чем при лимфогранулематозе. В последние годы придают значение ультразвуковым методам исследования и компьютерной томографии.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В настоящее время наибольшее распространение получила клиническая классификация, разработанная S. Murphy, согласно которой процесс делят на четыре стадии.

1-я стадия — поражение одной лимфатической зоны (или энстрано-дальное поражение). При этом поражение средостения и брюшной полости 1-й стадией не классифицируется.

2-я стадия — экстранодальное поражение с вовлечением регионарных лимфатических узлов; поражены две или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы; две экстранодальные опухоли с поражением (или без поражения) регионарных лимфатических областей по одну сторону диафрагмы; первичное поражение желудочно-кишечного тракта с поражением (или без него) регионарных лимфатических узлов.

3-я стадия — два отдельных экстранодальных опухолевых образования по обе стороны диафрагмы; две и более пораженных лимфатических областей по обе стороны диафрагмы; все внутригрудные опухоли; все широко распространенные поражения внутри брюшной полости; все параспинальные и эпидуральные поражения.

4-я стадия — поражение костного мозга и/или оболочек головного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ. Независимо от первичной локализации процесса лечение лимфосарком у детей начинают с мероприятий по индукции ремиссии (за исключением больных с абдоминальным поражением, которых нередко оперируют в экстренном порядке). Для индукции ремиссии большинство авторов используют схемы полихимиотерапии, включающие винкристин, циклофосфан, адриабластин и преднизолон. При этом одни авторы рекомендуют цикловую химиотерапию в режиме коротких (8-дневных) циклов, а другие назначают те же препараты, но в режиме 4—6-недельных циклов.

При проведении коротких циклов схема введения препаратов следующая: винкристин — по 1,4 мг на 1 кв. м внутривенно в 1-й и 8-й дни цикла; циклофосфан — по 400 мг на 1 кв. м внутримышечно в 1 и 4-й дни цикла; адриабластин — по 40 мг на 1 кв. м внутримышечно во 2-й день цикла; преднизолон — по 40 мг на 1 кв. м внутрь с 1-го по 8-й день с последующей быстрой отменой препарата.

В тех случаях, когда применяется 4—6-недельная схема химиотерапии, препараты вводят 1 раз в неделю. Расчеты доз и препараты зависят от используемой схемы. В период индукции ремиссии необходимо предусмотреть и мероприятия для профилактики поражения оболочек головного мозга. С этой целью в первую очередь прибегают к интратекальному введению метотрексата, причем в случае цикловой химиотерапии интратекальные введения осуществляют между циклами системной химиотерапии, а при проведении 6-недельного цикла индуктивной терапии — параллельно с системной химиотерапией. Метотрексат вводят из расчета 12 мг на 1 кв. м, общее число инъекций не менее 5.

Вопрос о проведении облучения оболочек головного мозга до сих пор дискутируется, однако ряд авторов в период консолидации ремиссии стремятся осуществить и облучение оболочек в дозе 24 Гр. В первую

очередь облучение оболочек головного мозга предпринимается у детей из групп повышенного риска — при поражении средостения, с широко распространенными формами абдоминальных лимфом IV стадии.

По достижении полной ремиссии проводят консолидирующую терапию, которая заключается в облучении первично пораженных зон в дозах 30—35 Гр (при первичном поражении брюшной полости — облучение всей брюшной полости в дозе 24—25 Гр с доведением СОД до 35 Гр).

В период поддерживающей терапии осуществляют реиндукционные курсы, как правило, теми же препаратами, что и в период индукции ремиссии, а также поддерживающую терапию метотрексатом и 6-меркаптопурином. Длительность поддерживающей терапии не менее двух лет.

В настоящее время наметилась определенная тенденция усиления схем полихимиотерапии как за счет повышения разовых доз вводимых цитостатиков, так и включением большого числа (до 10) препаратов (COMLA, LSA2L2, mega-COMLA, ProMACE). Следует сказать, что предлагаемые схемы сопровождаются большим числом побочных реакций и вряд ли могут быть рекомендованы для внедрения в широкую практику.

Результаты лечения больных неходжкинскими лимфомами по сравнению с таковыми у больных лимфогранулематозом можно считать неудовлетворительными. Так, в 70-х годах показатели двухлетней выживаемости составляли 16—27%, причем существенные различия выживаемости выявлены в зависимости от стадии процесса. Если при 1 и 2-й стадиях, наблюдающихся редко, выживаемость достигает 50—60%, то при генерализованных формах, встречающихся у основной массы больных лимфосаркомой, гораздо ниже — 10—15%. Определенный оптимизм вносят результаты последних лет. Применение современных схем агрессивной полихимиотерапии, несмотря на большое число осложнений, позволяет надеяться на улучшение результатов лечения при неходжкинских лимфомах у детей.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Прошло более 160 лет со дня описания (в 1837 году) Schonlein заболевания, которое сопровождается геморрагическими высыпаниями на коже ног и поражением суставов, названного им *peliosis rheumatica*. В 1861 году русский ученый Д. Войт указал на возможность развития лихорадки и полиартрита наряду с пурпурой при этом заболевании. Непосл в 1868 году дополнил клиническую картину геморрагического васкулита (ГВ), описав абдоминальную форму, а в 1867 году молниеносную пурпуру (*purpura fulminans*). Первые сообщения о поражении почек при ГВ принадлежат П.С. Корытину и А.Т. Богаевскому. W. Osier (1914) рассматривал болезнь в рамках «экссудативной эритемы», предполагая тесную патогенетическую связь между сывороточной болезнью и ГВ.

В литературе фигурируют различные названия данной болезни: в англо-американской школе — анафилактоидная пурпура и болезнь Шенлей-

на—Геноха, в итальянской — синдром Шенлейна—Геноха, во французской — ревматоидная пурпура и др. (аллергическая пурпура, капилляротоксикоз, аллергический васкулит, ГВ, гиперергический васкулит, васкулярная форма кровоточивости). В нашей стране заболевание наиболее часто называют ГВ. Этот термин четко подчеркивает суть морфологических изменений при данном заболевании: распространенный васкулит, поражающий артериолы, мелкие капилляры, а также периваскулярный отек с клеточной инфильтрацией нейтрофилами и эритроцитами.

Следовательно, геморрагический васкулит (или болезнь Шенлейна—Геноха) относится к группе заболеваний, протекающих с геморрагическим синдромом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Геморрагическим васкулитом болеют люди различного возраста, но с большей частотой — дети и подростки, вне зависимости от пола. Среди детей в возрасте до 15 лет оно регистрируется с частотой 23—25 на 10 000 детей. За последние годы участились случаи заболевания у детей раннего возраста, в том числе на 1-м году жизни.

Некоторые авторы отмечают, что ГВ с поражением почек чаще встречается среди мальчиков в возрасте 4—7 лет. В этой группе больных геморрагическим васкулитом поражение почек встречается в два раза чаще, чем у девочек.

Существует определенная сезонность: пик заболеваемости приходится на холодное, сырое время года. Однако поражение почек чаще отмечается у больных, заболевших в весенне-летний период, что подтверждает положение о том, что не всегда определяющим в развитии геморрагического васкулита является инфекционный фактор.

ЭТИОЛОГИЯ заболевания до сих пор неизвестна, поэтому вопрос о причинах и условиях, способствующих возникновению заболевания, остается спорным.

Считают, что этиология заболевания связана с различными вирусными и бактериальными (стрептококковые и др.) инфекциями, глистными и паразитарными инвазиями. Кроме того, в качестве этиологического фактора могут выступать лекарственные вещества, прививки и пищевые продукты (яйца, шоколад, грибы, рыба и др.).

Провоцирующими факторами могут служить прививки, пищевая и лекарственная аллергия, охлаждение, очаги хронической инфекции: кариозное поражение зубов, хронический тонзиллит, синусит и др. Эти предрасполагающие факторы вызывают сенсibilизацию организма и, таким образом, могут являться разрешающими для развития клиники ГВ.

Считается возможным развитие заболевания при переохлаждении, когда выпадают в осадок так называемые криоглобулины, т.е. иммуноглобулины, растворимость которых снижена при температуре тела ниже 37° С.

Определенная роль в развитии геморрагического васкулита принадлежит антигенам системы HLA. Показано, что более склонны к заболеванию геморрагическим васкулитом те лица, чей HLA-фенотип содер-

жит антигены В8, В18, В35 и особенно DR4. Относительный риск развития при этом гломерулонефрита велик у пациентов — носителей HLA-АГ В35 и В18.

Предрасполагающими к данному заболеванию факторами являются аллергия и наличие у ребенка очагов хронической инфекции. Сочетание этих факторов создает особенно высокий риск возникновения данной патологии. Непосредственно возникновению болезни чаще всего предшествуют разрешающие факторы — респираторные инфекции, прививки, введение гамма-глобулина, прием лекарств, пищевых продуктов, укусы насекомых, физические и эмоциональные воздействия, переохлаждение и др.

ПАТОГЕНЕЗ. Существует несколько патогенетических концепций геморрагического васкулита, рассматривающих это заболевание как:

1) иммуноаллергическую реакцию с отложением иммунных комплексов (ИК), преимущественно на сосудистых стенках в микроциркуляторном русле;

2) гиперсенситивный васкулит, в основе которого лежит асептическое воспаление и дезорганизация стенок микрососудов, множественное микротромбообразование, поражающее как сосуды кожи, так и сосуды внутренних органов;

3) гиперчувствительный васкулит, протекающий с поражением микроциркуляторного русла и типичными изменениями кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек;

4) множественный системный микротромбоваскулит иммунокомплексного генеза.

Патогенез геморрагического васкулита в настоящее время представляют как типичный иммунокомплексный васкулит, при котором микрососуды подвергаются «асептическому воспалению».

Бактериальные, вирусные или другие антигены вызывают образование антител, которые относятся к иммуноглобулинам класса А. Они вступают в реакцию комплексообразования в плазме крови, образуя иммунные комплексы антиген—антитело. Указанные комплексы, активируя систему комплемента, осаждаются на эндотелии сосудов, вызывая их повреждение, усиливая проницаемость, глубокие дистрофические изменения.

Повреждение сосудистой стенки, а также активация фактора Хагемана иммунными комплексами антиген—антитело приводит также к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и образованию микротромбозов, отложению фибрина в стенках мелких сосудов.

Таким образом, в основе патогенеза геморрагического васкулита лежит иммунокомплексное повреждение сосудов, главным образом в системе микроциркуляции. Часто обнаруживаются иммунные комплексы в виде смешанных криоглобулинов как проявление аллергии замедленного типа. Наблюдается асептическое воспаление сосудов с деструкцией стенок, тромбированием. Системное поражение капилляров во многих тканях ведет к экссудации плазмы, а затем — эритроцитов и к периваскулярной инфильтрации. Одновременно с появлением клеточного и эк-

стракапиллярного отека нарушаются реологические свойства крови, усиливается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, что, наряду с активацией системы коагуляции, способствует развитию ДВС. Повышенная проницаемость сосудов, тромбоз и разрывы капилляров сопровождаются геморрагическим синдромом.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Общепринятой классификации ГВ до настоящего времени не существует. Но наиболее часто в клинической практике пользуются классификацией, предложенной А.С. Калиниченко (1968). В зависимости от особенностей клинических синдромов выделяют кожную, кожно-суставную и кожно-абдоминальную (с почечным синдромом) клинические формы заболевания, а в зависимости от течения заболевание может быть острым, подострым, хроническим, рецидивирующим, затяжным (*табл. 136*).

Таблица 136

Классификация геморрагического васкулита (А.С. Калиниченко, 1968)

Клиническая форма	Активность	Течение
Кожная	Минимальная	Острое
Кожно-суставная	Умеренная	Подострое
Кожно-абдоминальная	Максимальная	Хроническое
		Рецидивирующее
		Затяжное

Выделение степени активности целесообразно не только для более четкой постановки диагноза, но и для выбора терапии и определения прогноза.

При активности патологического процесса I степени (минимальной) состояние больного почти не меняется, температура тела нормальная или субфебрильная. На коже имеется небольшое количество высыпаний. Больные жалуются на летучие боли в суставах, иногда в мышцах, абдоминальный синдром отсутствует. Сосуды других органов и систем поражаются крайне редко. Изменения в периферической крови чаще отсутствуют или незначительны.

При активности II степени общее состояние средней тяжести, температура тела может повышаться до 38° С, дети жалуются на общую слабость, головную боль, боль в суставах и припухлость. Высыпания на коже обильные, возможны ангионевротические отеки. Отмечаются проявления абдоминального синдрома: тошнота, рвота, учащение стула, иногда с кровью, боли в животе, порой мучительные. В периферической крови отмечается лейкоцитоз от 10·10⁹/л и выше, нейтрофилез со сдвигом влево, эозинофилия, СОЭ увеличена до 20—40 мм/ч, диспротеинемия, умеренное укорочение времени свертывания крови.

При активности процесса III степени общее состояние больных тяжелое, жалобы на слабость, головную боль, тошноту, возникают многократные рвоты с кровью, частый кровавый стул. Выражен суставной синдром. Пурпура на коже носит сливной некротический характер. Возможны сердечно-сосудистые расстройства. Присоединяется гематурия. Все лабораторные показатели изменены значительно. Время свертывания крови может быть менее 1 мин. Эта форма была названа молниеносной из-за возможного летального исхода в короткий срок от начала болезни.

В настоящее время при использовании современных методов лечения она уже не является «молниеносной» по течению и, как правило, заканчивается выздоровлением. Однако риск осложнений при такой степени активности процесса наибольший.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина геморрагического васкулита разнообразна в зависимости от характера морфологических изменений в сосудах, их локализации, выраженности и распространенности процесса. Наиболее часто встречающимися синдромами геморрагического васкулита являются: характерный кожно-геморрагический синдром (васкулитно-пурпурный тип кровоточивости), суставной, абдоминальный и почечный синдромы. Наряду с этими клиническими проявлениями отмечаются дополнительные симптомы: поражение сердца в виде эндомиокардита, легких (с легочными кровотечениями, иногда приводящими к летальному исходу), центральной и периферической нервной системы (геморрагии в оболочки мозга с головными болями, менингеальными знаками; полиневриты), асфиксия на почве отека гортани. Это свидетельствует о том, что при геморрагическом васкулите поражаются все органы и системы, так как в основе патологического процесса лежит генерализованное поражение сосудов микроциркуляции.

У большинства детей геморрагический васкулит начинается внезапно, с повышения температуры до 38—39° С, общего недомогания, вялости или капризности. Реже болезнь развивается незаметно, с незначительной утомляемостью, субфебрильной температуры, выявляемой случайно.

Начало заболевания является чаще полисиндромным, реже (у 15%) в его дебюте наблюдается моносиндром — кожно-геморрагический, суставной или абдоминальный. Если первыми признаками болезни являются боли в животе, то больные обычно обращаются к хирургу. Лишь появление геморрагической сыпи помогает поставить правильный диагноз.

Кожный геморрагический синдром — патогномоничный признак болезни. Сыпь представляет собой геморрагические папулы разной величины. В основе каждого элемента сыпи лежит воспаление стенки сосуда с зоной периваскулярного отека и геморрагическим экссудатом. Нередко папулы несколько возвышаются над поверхностью кожи. Наиболее типичная локализация сыпи — на разгибательных поверхностях конечностей, особенно вокруг суставов, на ягодицах. Сыпь симметрична. Реже она возникает на туловище и лице, практически не появляется на шее, волосистой части головы, на видимых слизистых оболочках. Сыпь

не исчезает при надавливании, она имеет в начале болезни ярко-красный цвет, иногда с синюшным оттенком, а затем угасает, оставляя медленно исчезающую пигментацию. Интенсивность сыпи различная — от единичных папул до множественных элементов. В наиболее тяжелых случаях отмечается сливная сыпь с некрозами, изъязвлениями и впоследствии — с корочками. В динамике болезни высыпания могут рецидивировать. Нередко в области их локализации наблюдаются элементы аллергической сыпи (волдыри, буллы и др.), которые сопровождаются зудом и парестезиями.

Суставной синдром обусловлен развитием острого аллергического синовита. Боли в суставах носят характер либо рецидивирующих артралгий, либо артритов с поражением крупных суставов без последующей их деформации и нарушения функции. Поражаются также средние и мелкие суставы, характерны летучесть и несимметричность процесса. Могут вовлекаться в процесс коленные, голеностопные, лучезапястные и другие суставы. Нередко над областью пораженного сустава возникает отечность (иногда по типу отека Квинке), мягкие ткани гиперемированы или приобретают синюшный оттенок. Боли в суставах продолжаются от нескольких часов до 1—2 суток. Боли, как правило, не купируются салицилатами. Иногда отмечаются рецидивы суставного синдрома.

Абдоминальный синдром встречается примерно у половины всех больных. Развивается в результате возникновения геморрагических папул на слизистой оболочке кишечника, в подслизистом слое, субсерозно. Возможны кровоизлияния в брыжейку, в брюшину. Возможен тромбоз сосудов с их разрывом и возникновением кровотечений, а также некроз элементов сыпи с развитием инвагинации и перитонита. У части детей абдоминальный синдром проявляется умеренными болями в животе, которые не сопровождаются диспептическими расстройствами, не причиняют детям особых страданий и купируются самостоятельно или в первые 2—3 дня начала лечения.

У других больных основными клиническими проявлениями абдоминального синдрома являются схваткообразные боли в животе, иногда очень сильные, рвоты, расстройства стула. Возможно появление кровавых рвот, мелены, профузных кишечных кровотечений. В ряде случаев отмечаются запоры. Иногда клиническая картина может напоминать клинику острого кишечного токсикоза. По мере развития абдоминального синдрома дети занимают вынужденное положение, имеют страдальческое выражение лица, отказываются от еды. Живот при пальпации остается мягким (при отсутствии осложнений). Помня о возможном присоединении хирургических осложнений, педиатр должен наблюдать таких детей вместе с хирургом.

Довольно часто у детей при геморрагическом васкулите поражаются почки. Считают, что поражение почек сопровождает течение геморрагического васкулита у 50% больных. Изменения в анализах мочи возникают не сразу, а через 1—3 недели после начала заболевания.

Поражение почек при геморрагическом васкулите развивается по типу капилляротоксического гломерулонефрита. Его течение сопровождается эритроцитурией (вплоть до степени гематурии), умеренной протеину-

рией (более 1 г/л) и цилиндрурией. Экстраренальных проявлений обычно не бывает. Возникнув в остром периоде болезни, гематурия чаще всего постепенно уменьшается и исчезает, однако гораздо медленнее, чем другие симптомы заболевания: в течение нескольких недель или месяцев. В некоторых случаях гематурия появляется в поздние сроки, когда другие проявления болезни уже отсутствуют. У некоторых больных возможен нефротический синдром.

В основе поражения почек лежат альтеративно-экссудативные и пролиферативные изменения в сосудах. Морфологически определяется микротромбоваскулит, очаговый пролиферативный или диффузный мезангиокапиллярный, пролиферативный экстракапиллярный с лолулуниями гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз. Подострое течение наблюдается при пролиферативном экстракапиллярном, с распространенными лолулуниями гломерулонефрите, быстро прогрессирующем в ХПН за 6 месяцев—2 года от начала заболевания.

Изменения сердечно-сосудистой системы неспецифичны, носят функциональный характер, чаще обнаруживаются при максимальной степени активности. Поражения центральной и периферической нервной системы в той или иной степени выявляются практически у всех больных в виде головной боли, заторможенности, раздражительности, плаксивости. При II—III степени активности процесса могут наблюдаться менингеальные, энцефалитические и менингеально-энцефалитические синдромы, афазия, гемиплегия, асимметрия сухожильных рефлексов, симптомы поражения черепно-мозговых нервов.

В анализах крови выявляется нейтрофилез, иногда эозинофилия. Число тромбоцитов нормальное. При исследовании показателей коагулограммы отмечаются признаки гиперкоагуляции. Гемокоагуляционные показатели имеют фазовый характер и отражают стадии ДВС. Чаще выявляется картина подострой или хронически протекающей гиперкоагуляции с одновременным повышением антикоагулянтных свойств крови. Наиболее информативные тесты: время свертывания венозной крови, время рекальцификации, тромботест, активность V, VII факторов, уровень антитромбина-III, фибриногена. В активной фазе отмечаются увеличение фибринолитической активности крови и появление продуктов деградации фибрина в крови и моче. Важное значение имеет количественное определение содержания фактора Виллебранда в плазме, уровень которого повышается соответственно активности процесса.

Диагноз ставят на основании типичной клинической картины болезни и лабораторных данных.

ЛЕЧЕНИЕ. Должно быть индивидуальным и включает соблюдение постельного режима, гипоаллергенной диеты и медикаментозной терапии.

1. Постельный режим назначают до момента исчезновения геморрагической сыпи и болевых симптомов (обычно не менее 2—3 недель). Это обеспечивает улучшение микроциркуляции и кровообращения. При затяжном течении заболевания пребывание детей на постельном режиме удлиняется.

2. Большое значение в лечении придается соблюдению диеты. Используют гипоаллергенную диету с исключением облигатных аллергенов. Следует избегать сенсibilизации ребенка пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. Из рациона исключают яйца, цитрусовые, землянику, клубнику, шоколад, рыбу, а также блюда, содержащие экстрактивные вещества и индивидуально непереносимые виды пищи.

При сильных болях в животе, диспептических расстройствах, кишечном кровотечении назначают противоязвенный стол с последующим переводом на стол № 5 (печеночный).

3. Антибиотики и сульфаниламидные препараты назначают только при наличии сопутствующих острых инфекционных заболеваний или «фоновых» очагов хронической инфекции. Показано назначение малоаллергизирующих антибиотиков (гентамицин, бруламицин, рифампицин и др.).

4. Основное место в лечении занимает гепаринотерапия. Назначение гепарина рассматривается как базисный метод лечения геморрагического васкулита. Высокая эффективность лечения несомненна. Но это достигается только при правильном индивидуальном подборе дозы препарата.

Гепарин назначают в исходной дозе из расчета от 250—300 ЕД на 1 кг массы тела в сутки. Эти дозы являются начальными. При необходимости дозу увеличивают на 100 ЕД на 1 кг в сутки. Максимально используемая доза гепарина, как правило, не превышает 600 ЕД на 1 кг в сутки. Препарат вводят через 8 часов подкожно в равных дозах, иногда внутривенно капельно. Назначение гепарина проводят под контролем свертываемости крови. Дозу гепарина считают адекватной, если время свертывания крови увеличивается в два раза. Курс гепаринотерапии продолжается в течение 1—2 недель с постепенным снижением дозы препарата.

5. Для улучшения микроциркуляции назначают дополнительно антиагреганты. Чаще используют курантил (3—5 мг на 1 кг в сутки *per os*, курсами до 6 месяцев и более) и трентал (100 мг 2—3 раза в сутки). При тяжелом течении геморрагического васкулита указанные препараты вводят внутривенно.

С целью активации фибринолиза используют никотиновую кислоту, ксантинола никотинат, теоникол, компламин в течение 1—2 месяцев.

6. При наличии выраженного суставного и абдоминального синдромов показано применение преднизолона в дозе 1 — 1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки коротким курсом (7—10 дней, до 2 недель).

Лечение тяжелых абдоминальных вариантов геморрагического васкулита с резко выраженным болевым синдромом включает трансфузионную терапию — реополиглюкин, глюкозо-новокаиновая смесь (3:1), курантил и преднизолон, которые также вводят внутривенно.

Больным с нефротическим синдромом традиционно назначают 4-компонентную схему лечения: преднизолон + курантил + гепарин + лейкоран (хлорбутин или циклофосфан).

При артритах и артралгиях назначают нестероидные противовоспалительные средства (вольтарен, индометацин и др.) до купирования болевого синдрома.

7. Для укрепления сосудистой стенки назначают аскорутин, галаскорбин. Необходимо только учитывать, что аскорбиновая кислота и ее препараты могут вызывать аллергизацию.

8. В последнее время для удаления из микроциркуляторного русла иммунных комплексов и криоглобулинов рекомендуют применять плазмаферез с использованием реополиглюкина, альбумина, свежезамороженной плазмы. За сеанс удаляется до 50% объема циркулирующей плазмы у детей старшего возраста, 70—80% — у детей до 10 лет. За курс удаляется по 2—5 объемов циркулирующей плазмы. После нескольких сеансов (обычно 2—4) отмечается значительное улучшение состояния больного, уменьшение геморрагической сыпи, абдоминального синдрома, а главное — снижение частоты поражения почек и последующих рецидивов заболевания.

Прогноз обычно благоприятный. В острый период неблагоприятные исходы связаны с осложнением абдоминального синдрома (инвагинация с последующей перфорацией кишечника и перитонитом), в отдаленные сроки неблагоприятный прогноз связан с трансформацией хронического гломерулонефрита в хроническую почечную недостаточность.

Диспансерное наблюдение проводится в течение двух лет после последнего рецидива. Школьники освобождаются от занятий физкультурой на год и в последующем при отсутствии проявлений болезни могут заниматься ею, но в течение года — еще по облегченной программе. Профилактические прививки противопоказаны в течение двух лет, после чего прививки разрешаются под защитой антигистаминных средств. Противопоказано введение гамма-глобулина. Необходим контроль за анализами мочи в первые месяцы после заболевания не реже 1 раза в 2 недели, далее в течение всего срока наблюдения не реже 1 раза в месяц. Простые анализы мочи чередуются с пробой Нечипоренко. Анализы проводятся также после любого заболевания. В течение всего срока наблюдения рекомендуется соблюдение диеты.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), или болезнь Верльгофа (по имени автора, описавшего это заболевание в 1735 году), представляет собой патологию, связанную с уменьшением количества тромбоцитов в периферической крови, которые нельзя связать с каким-либо определенным экзогенным этиологическим фактором.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ИТП относится к группе геморрагических диатезов и составляет примерно 50% всех случаев этих заболеваний. Заболеваемость ИТП максимальная в детском возрасте и составляет примерно 1,5—2 на 100 тыс. детского населения. Заболевание встречается одинаково часто у мальчиков и у девочек; у взрослых — значительно реже, чем в детском возрасте.

-til·

ЭТИОЛОГИЯ идиопатической тромбоцитопенической пурпуры является неустановленной. Это подчеркивается в названии болезни — идиопатическая, т.е. возникающая без видимых причин, характеризующаяся неясным происхождением. Но, как правило, болезнь возникает после перенесенных инфекционных заболеваний, вакцинации, приема различных медикаментозных препаратов.

Заболевания и внешние воздействия, непосредственно предшествующие началу ИТП у ребенка, могут быть различными:

- вирусные инфекции (ветряная оспа, краснуха, корь, эпидемический паротит) на 1—3 недели предвывают развитие тромбоцитопенического криза, отмечаются почти у 30% больных;

- бактериальные инфекции (такие как ангины, пневмонии, скарлатина и др.) у 10% больных предшествуют возникновению ИТП;

- у 5% больных заболевание возникает после профилактических прививок, но при ретроспективном анализе выявлено, что у половины детей, у которых возникла ИТП после вакцинации, были противопоказания для их проведения;

- введение гамма-глобулина — примерно у 1% больных;

- травмы (падение с горки, гимнастических снарядов, лестницы, мальчишеские драки и др.) — у 4% и операции (экстракция зуба, аденомотомия, аппендектомия и др.) — у 2 %;

- прием лекарств (беллоид, бициллин, пиперазин и др.) — у 1,5%;

- переохлаждение или перегревание на солнце (у 2% детей).

Однако при тщательном сборе анамнеза почти у половины (у 45%) больных болезнь начинается без какой-либо определенной причины.

В литературе имеются наблюдения, подтверждающие роль наследственности в этиологии болезни Верльгофа.

ПАТОГЕНЕЗ заболевания довольно сложен. В развитии тромбоцитопении у подавляющего большинства больных **ИТП** решающее значение имеет иммунопатологический процесс, в частности синтез анти-тромбоцитарных аутоантител. В настоящее время можно выделить несколько ведущих патогенетических механизмов.

1. Повышенное разрушение тромбоцитов в результате образования анти-тромбоцитарных антител и формирования комплекса антиген—антитело на мембране тромбоцита с последующим их лизисом. Анти-тромбоцитарные антитела являются иммуноглобулинами класса G, и их синтез наблюдается преимущественно в селезенке.

Разрушение (секвестрация) тромбоцитов происходит в системе фагоцитирующих мононуклеаров, в основном — в селезенке, но частично также в печени.

2. Нарушение процесса созревания тромбоцитов в костном мозге, что приводит к количественным и качественным их изменениям.

В норме в пунктате костного мозга можно обнаружить 0,5—1% мегакариобластов и промегакариоцитов. Остальные мегакариоциты содержат обильную зернистость и примерно в 40—50% от их протоплазмы отшнуровываются тромбоциты. При тромбоцитопенической пурпуре количество мегакариоцитов значительно увеличивается, нарастает количе-

ство мегакариобластов и промегакариоцитов. Но при этом их зернистость весьма скудная, и только в единичных мегакариоцитах можно обнаружить отшнуровывание небольшого количества тромбоцитов.

Полагают, что задержка развития мегакариоцитов и замедленное отшнуровывание тромбоцитов связаны с наличием антитромбоцитарных антител. Было доказано, что антитромбоцитарные антитела одновременно имеют и антимегакариоцитарную направленность. На мегакариоцитах у 68,1% детей, больных ИТП, обнаружено резкое увеличение фиксированных иммуноглобулинов класса G, а у 25% — IgM. Таким образом, именно иммунопатологический процесс ответствен как за резко увеличенную периферическую деструкцию тромбоцитов, так и за изменения мегакариоцитарного ростка костного мозга.

3. При тромбоцитопенической пурпуре наблюдается укорочение продолжительности жизни тромбоцитов. Он составляет от нескольких часов до 1—2 дней, тогда как у здоровых людей равен 8—10 дням. Полагают, что именно аутоиммунный процесс — синтез антитромбоцитарных аутоантител — является причиной резкого укорочения продолжительности жизни тромбоцитов у больных ИТП до нескольких часов и дней.

Несмотря на единство взглядов всех исследователей на иммунопатологический — аутоиммунный патогенез ИТП, начальные, пусковые звенья появления антитромбоцитарных аутоантител остаются неясными. Предполагают следующий механизм развития иммунопатологического процесса при ИТП: ввиду наличия у больных ИТП наследственной тромбоцитопатии еще до развития тромбоцитопенической пурпury у них наблюдается стимуляция фагоцитарной активности макрофагов селезенки вследствие усиленной утилизации быстро стареющих тромбоцитов, а также усиление пролиферации клона В-лимфоцитов, ответственного за синтез антитромбоцитарных антител. Пусковым моментом иммунопатологического процесса, приводящего к ИТП, является нарушение переваривающей функции макрофагов под влиянием инфекции, медикаментов, солнечного облучения и других причин, приводящее к снижению нормальной дезинтеграции тромбоцитов в них. В этом случае на поверхность макрофагов поступают тромбоцитарные антигены, в норме на ней не появляющиеся, что приводит к контакту лимфоцитов со «скрытыми» от них тромбоцитарными антигенами. Если тромбоцитарный антиген растворим, то преимущественно стимулируется синтез высокоаффинных антитромбоцитарных антител, возникает острая ИТП. Если же в этот момент у больного имеется дисбаланс в субпопуляциях лимфоидных клеток, наблюдается приобретенный, транзитный иммунодефицит или на поверхность макрофагов поступает корпускулярный тромбоцитарный антиген, то может преимущественно стимулироваться реакция гиперчувствительности замедленного типа, возникнуть хронически текущая ИТП.

Кровоточивость у больных ИТП обусловлена количественной (тромбоцитопения) и качественной (тромбоцитопатия) недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза. Сосудистый эндотелий, лишенный ангиотрофической функции тромбоцитов (в норме ежедневно около 10% циркулирующих тромбоцитов «вливаются» в эндотелий — поглощаются

им), становится порозным, повышено проницаемым, что приводит к возникновению спонтанных геморрагии. Нарушения коагуляционного звена гемостаза у больных ИТП (замедление темпов тромбопластинообразования, повышение активности фибринолиза) вторичны по отношению к недостаточности тромбоцитарного звена. Вследствие тромбоцитопатии и тромбоцитопении в плазме крови больных ИТП снижено содержание серотонина, что также играет определенную роль в развитии кровоточивости у больных ИТП даже после небольших травм.

КЛАССИФИКАЦИЯ. По течению выделяют острые (продолжающиеся менее 6 месяцев) и хронические формы ИТП. Последние подразделяют на следующие варианты: а) с редкими рецидивами; б) с частыми рецидивами; в) непрерывно рецидивирующие. По периоду болезни различают: обострение (криз), клиническую ремиссию (отсутствие кровоточивости при сохраняющейся тромбоцитопении), клинико-гематологическую ремиссию. Выделение иммунных и неиммунных форм нецелесообразно, так как к тромбоцитопении при ИТП всегда приводит иммунопатологический процесс.

W. Crosby (1975) предложил выделять «сухую» и «влажную» пурпуры, поскольку в первом случае речь идет о больных, имеющих лишь кожный геморрагический синдром, а во втором — о сочетании пурпуры и кровотечений. W. Crosby аргументировал такое деление тем, что при «сухой» пурпуре не бывает кровоизлияний в мозг и необходима лишь симптоматическая терапия, не показано назначение глюкокортикоидов. Более того, он даже считал, что если ребенок имеет сухую пурпуру, лучше не назначать никакой терапии.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Характерными признаками болезни являются: пурпура и кровоточивость слизистых оболочек, низкое число тромбоцитов в периферической крови, нормальное или повышенное количество мегакариоцитов в костном мозге, отсутствие интоксикации, спленомегалии и системных заболеваний, течение которых может осложниться тромбоцитопенией.

Ведущими и наиболее типичными признаками болезни Верльгофа у детей являются следующие.

1. Кожные и подкожные кровоизлияния, кровоизлияния в слизистые оболочки и естественные полости. Характерными особенностями кожных и подкожных кровоизлияний у больных ИТП являются: а) спонтанность возникновения, преимущественно по ночам, и неадекватность их степени внешнего воздействия (при травмах); б) полиморфность (наряду с подкожными кровоизлияниями разной величины — экхимозами — имеются мелкоточечные или более крупные кожные — петехии); в) полихромность (как правило, одновременно обнаруживаются на коже геморрагии разной окраски — от красновато-синеватых до зеленых и желтых); г) имеют несимметричное и беспорядочное расположение. «Излюбленной» локализации кожного геморрагического синдрома не существует. Он может локализоваться на слизистой оболочке полости рта, миндалин, мягкого и твердого нёба, на задней стенке глотки. На

ладонях и стопах нет геморрагии, не наблюдается и кровоизлияний в волосяные фолликулы. Диаметр экхимозов варьируется от 0,5 до 5 см и более. У некоторых больных число кровоизлияний настолько велико, что кожа приобретает сходство со шкурой леопарда.

Подкожные гематомы встречаются редко. Не наблюдается и поднадкостничных кровоизлияний.

Кровоизлияния в слизистые оболочки отмечаются у половины больных; они развиваются, как и кожные геморрагии, чаще по ночам (слизистые оболочки полости рта, глаз и др.).

2. Кровотечения — следующий по частоте встречаемости признак ИТП. Кровотечения возникают как самопроизвольно, так и после оперативных вмешательств (после экстракции зубов, тонзиллэктомии и т.д.). Наиболее часты кровотечения из носа и слизистой оболочки полости рта (десна, язык и др.), реже — желудочно-кишечные (мелена, кровотечения из десен), гематурия. Наиболее тяжелые и длительные кровотечения у девочек — мено- и метроррагии. Среди девочек, достигших возраста полового созревания, маточные кровотечения встречаются у 80%. Метроррагии продолжаются, как правило, длительно (от 2 до 4 недель) и с трудом купируются.

Кровоизлияния во внутренние органы у больных ИТП диагностируются редко, хотя, по-видимому, развиваются чаще, чем диагностируются. У больных ИТП описаны кровоизлияния в сетчатку глаз, стекловидное тело, поджелудочную железу, яичники, внутреннее ухо и другие органы. Наиболее тяжелым осложнением ИТП является кровоизлияние в мозг, но у детей, по данным разных авторов, оно развивается достаточно редко (у 1—3% больных). Как правило, кровоизлияния в мозг возникают в первый месяц (реже — в первое полугодие) болезни. Провоцирующими факторами могут быть травмы головы, лекарства, тяжелые вирусные инфекции, интенсивные и травмирующие диагностические процедуры (стерильная пункция и внутривенные вливания).

У всех больных ИТП с кровоизлиянием в мозг отмечается «влажная» пурпура и, помимо генерализованного кожного геморрагического синдрома (часто с петехиями на лице), имеется выраженная кровоточивость слизистых оболочек, кровоизлияния в склеру, сетчатку глаза, кровотечения,

3. Положительный симптом «щипка» (Кончаловекого=Румпеля=Лееда): повышена проницаемость капилляров,

4. В крови резко снижено количество тромбоцитов, изменяется их морфология (появляются клетки гигантских размеров: до 10 мкм в диаметре),

5. Наблюдается удлинение времени кровотечения, по Дьюку (до Ю-15 мин вместо обычных 2—3 мин), снижена ретракция кровяного сгустка.

ЛЕЧЕНИЕ. Лечение заболевания до сих пор является сложной и трудной задачей. Оно включает следующее:

1. Режим постельный в остром периоде болезни, а в последующем — полупостельный.

2. Питание — полноценное, высококалорийное, легкоусвояемое, обогащенное белком и калием (поскольку применяются глюкокортикоиды).

3. Медикаментозное лечение: а) глюкокортикоиды — преднизолон в дозе 1—2 мг на 1 кг (в среднем 30—60 мг в сутки) в течение 2—4 недель, с последующим снижением дозы препарата и его отменой. При отсутствии эффекта от кортикостероидной терапии применяют иммунодепрессанты: азатиоприн по 2—3 мг на 1 кг массы тела в сутки, циклофосфамид, винкристин — в течение 2—5 месяцев. Эффект препаратов обычно проявляется через 1,5—2 месяца, после чего постепенно отменяют глюкокортикоиды.

4. Если комплексная консервативная терапия оказывается неэффективной, тогда проводят удаление селезенки (спленэктомия). Показаниями для этой операции являются: а) отсутствие лечебного эффекта от медикаментозной терапии; б) стойкая анемия; в) угрожающее кровотечение.

Сплениэктомия более чем в 80% случаев дает стойкий положительный эффект. Но к сплениэктомии следует прибегать лишь тогда, когда исчерпаны все возможности консервативного лечения.

5. Симптоматическое лечение геморрагического синдрома включает применение гемостатических губок, аминакапроновую кислоту, адроксон, дицинон.

Тромбоцитарную массу применяют только при выраженных кровотечениях, угрожающих жизни больного, учитывая иммунный характер заболевания.

Используют витаминные комплексы, лечение анемии и др.

ГЕМОФИЛИЯ

Гемофилия — заболевание, относящееся к группе геморрагических диатезов, характеризуется нарушением свертываемости крови в результате генетического дефекта синтеза плазменных факторов VIII или IX свертывания крови.

Заболевание было известно уже в глубокой древности. Основные сведения, указывающие на наследственный характер передачи заболевания, были изложены уже в Талмуде (V век). По правилам, изложенным в Талмуде, разрешалось не подвергать операции «обрезания» мальчика, если у его матери два предшествующих сына погибли в результате этой операции.

Название гемофилии дал немецкий врач Шенлейн в 1820 году. В этом же году Нассе предложил наиболее четкое определение наследования гемофилии. Он писал: «Женщины, отцы которых страдали кровоточивостью, передают это свойство своим сыновьям даже в том случае, когда выходят замуж, но у них это свойство никогда не проявляется».

Гемофилия представляет собой классический пример заболевания, связанного с полом (или с X-хромосомой). X-хромосомное наследование означает, что у женщины — носительницы гена гемофилии — имеется 50 шансов из 100, что любой из ее сыновей будет страдать гемофилией,

и 50 шансов из 100, что ее дочери будут такими же носительницами, как она сама.

Мужчина, страдающий гемофилией, не может передать болезнь своим сыновьям, но все его дочери будут носительницами.

Женщины — носительницы дефектного гена синтеза факторов свертывания крови — заболеванием, как правило, не страдают, поскольку вторая нормальная X-хромосома обеспечивает на 25—50% синтез фактора свертывания крови, чего достаточно для обеспечения гемостаза.

До недавнего времени считалось, что гемофилией могут болеть только мальчики. Однако сейчас установлено, что очень редко, но возможно рождение девочки, больной гемофилией: от матери-носительницы и отца-«гемофилика», когда от обоих родителей наследуется по патологической X-хромосоме. На редкость этого указывает тот факт, что к 1977 году в литературе было описано немногим более 60 примеров истинной гемофилии у женщин.

Следует отметить, что наследственную природу гемофилии удастся установить в 70—75% случаев. Остальные (25—30%), так называемые спорадические, случаи обусловлены новыми мутациями. Показательным в этом плане является занос заболевания от королевы Виктории другим представителям царствующих домов в Европе в начале XX века, в том числе царевичу Алексею, сыну Николая II и Алисы Гессенской (Александры Федоровны, дочери Людвига IV и Алисы, носительницы гена гемофилии). Поэтому гемофилию часто называют «болезнью королей».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Поданным статистики различных государств, заболеваемость гемофилией А составляет 1 случай на 5000—10 000 новорожденных мужского пола. В Финляндии приходится 1 случай на 14 000 мужчин, а в Дании — 1 на 7000 мальчиков. Гемофилия В встречается реже (примерно в 4 раза по сравнению с гемофилией А).

КЛАССИФИКАЦИЯ. В зависимости от дефицита фактора свертывания крови различают: гемофилию А, обусловленную дефицитом фактора VIII; гемофилию В, связанную с дефицитом фактора IX.

При этом локус, ответственный за проявления гемофилии А, находится на значительной дистанции от локуса гемофилии В на X-хромосоме, но тесно связан с локусами дальтонизма, ферментом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназой и сывороточной группы X. Сниженная способность к свертыванию и склонность к кровоточивости у больных гемофилией обусловлены изменениями структуры соответствующего фактора. Об этом свидетельствует сниженная прокоагулянтная активность антигемофильного фактора при нормальном или даже повышенном содержании соответствующего белка-антигена.

Распределение по частоте обоих типов гемофилии неравномерно. Гемофилия А составляет 80—85%, гемофилия В — 15—20% всех случаев.

Что касается так называемой гемофилии С, связанной с дефицитом фактора XI, то в настоящее время ее относят к группе гемофилоидных состояний. В отличие от гемофилии это заболевание характеризуется другим типом наследования, а именно: аутосомно-доминантным, а также незначительным геморрагическим синдромом.

Тяжесть геморрагических проявлений у больных гемофилией связана с уровнем антигемофильных факторов. Основываясь на этой взаимосвязи, течение гемофилии подразделяют на следующие варианты: с уровнем антигемофильного фактора менее 1% — тяжелые формы, от 1 до 5% — среднетяжелые, от 5 до 10% — легкие и латентно протекающие формы с уровнем факторов свыше 15%. Однако не всегда у больных можно отметить параллель между тяжестью клинических проявлений и степенью снижения активности антигемофильных факторов.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Первые проявления гемофилии появляются в раннем детском возрасте, но очень редко в периоде новорожденноеTM. У новорожденных детей, больных гемофилией, бывают кровотечения из пуповины, мелена, но чрезвычайно редко наблюдаются внутричерепные кровотечения, характерные для врожденных коагулопатий, обусловленных дефицитом К-витаминзависимых факторов.

В романе «Нечистая сила» Валентин Пикуль описал первые клинические признаки гемофилии: «30 июля 1904 года у императрицы Алисы Гессенской (Александры Федоровны) от Николая II родился наследник-цесаревич, нареченный Алексеем. 8 сентября младенец доставил первое беспокойство семье. Вдруг ни с того ни с сего началось обильное кровотечение из пуповины».

В течение первых 6—9 месяцев жизни даже очень тяжелые больные гемофилией не страдают от геморрагии. Причина этого временного «иммунитета» по-настоящему неясна, хотя есть предположение о положительном действии материнского молока, содержащего тромбопластические субстанции. Однако, как только ребенок начинает вставать, ходить, возрастает риск травматизации, начинают появляться кровотечения.

В клинической картине гемофилии преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, глубокие подкожные, межмышечные и внутримышечные гематомы; обильные и длительные кровотечения при травмах, гематурия. Реже наблюдаются другие геморрагии: желудочно-кишечные, внутричерепные и др.

Кровоизлияния в суставы, гемартрозы — наиболее характерные геморрагические проявления гемофилии. Чаще поражаются коленные (40%) и локтевые суставы (35%); реже — голеностопные (12%), плечевые (5%), тазобедренные (2%), мелкие суставы кисти, стоп и лучезапястные суставы (1%). Обычно кровоизлияние в сустав возникает не сразу после травмы, а спустя некоторое время, через 6—12 ч и более, в зависимости от интенсивности травмы и тяжести гемофилии. После очередного кровоизлияния ребенок просыпается ночью от острых болей в суставе. Сустав увеличивается в размере, кожа над ним становится напряженной, блестящей, несколько гиперемированной, горячей на ощупь. Стараясь создать покой пораженному суставу, больной занимает вынужденное положение. Нарушается общее самочувствие, снижается аппетит, повышается температура тела и появляются другие признаки, связанные с асептическим воспалением. При тяжелом течении заболевания они обычно наблюдаются у больных с 3-летнего возраста, иногда и раньше. При легкопроте-

кающих формах заболевания эти геморрагические проявления могут отсутствовать. Первое кровоизлияние в сустав, как правило, возникает в результате определенной травмы, а каждое последующее влечет за собой повреждение сустава, которое, в свою очередь, предрасполагает к прогрессирующей артропатии.

В основе патогенеза гемофильной артропатии лежит ранняя реакция синовиальной оболочки на внутрисуставное кровотечение, которая и прогрессирует, вплоть до дегенерации хряща, напоминающей таковую при остеоартрите. Ранняя синовиальная реакция гистологически характеризуется воспалительным процессом, отложением гемосидерина и фиброваскулярной пролиферацией. Клинически это проявляется синовитом, синовиальным отеком. На поздних стадиях фиброз и гемосидероз синовиальных оболочек и околосуставных мягких тканей приводят к контрактурам, развиваются подхрящевые кисты, и наконец суставной хрящ перерождается и заменяется фиброзной тканью.

Предполагают, что гидролитические ферменты синовиальной жидкости и тканей больных с хроническими гемофильными артритами ответственны за воспалительную реакцию, разрушение хрящевой и костной ткани.

Мышцы, поддерживающие сустав, ослабевают, атрофируются, подвергаются фиброзному перерождению. В результате сустав лишается мышечной защиты и, таким образом, еще больше подвергается травматическим воздействиям. Так создается порочный круг, приводящий к тяжелой анкилозирующей артропатии и инвалидности больного.

Следовательно, одним из наиболее специфических признаков гемофилии является гемартроз с последующим формированием анкилоза. ;

Кровоизлияния в мягкие ткани, гематомы по частоте занимают второе место среди геморрагических проявлений у больных гемофилией. Небольшие подкожные гематомы на конечностях и туловище отмечаются у большинства больных и не вызывают неприятных субъективных ощущений. Они могут быть следствием ушибов или медицинских манипуляций (подкожные, внутримышечные инъекции). Внутримышечные, как и другие внутритканевые, гематомы также обычны для больных и могут локализоваться в любой части тела. Для этих геморрагических проявлений при гемофилии характерно то, что излившаяся кровь долгое время остается жидкой, проникает в ткани и вдоль фасций. Выраженность кровоизлияния, как правило, значительно превосходит степень нанесенной травмы.

Гематурия — одно из основных геморрагических проявлений в клинике гемофилии. Кровотечения из мочевых путей чаще наблюдаются у взрослых, но встречаются и у детей, в основном у больных с тяжелой формой заболевания. Гематурия редко выявляется у детей младше 5 лет, однако с возрастом количество детей с указанной формой кровоточивости увеличивается. Причину гематурии связывают с травмой поясничной области, повреждением сосудов почек вследствие повышенного выделения солей кальция у больных с повторными гемартрозами, частыми приемами анальгетиков, высокой активностью урокиназы — естественного

активатора фибринолиза в почечной ткани, иммунокомплексным повреждением клубочков.

Диагноз гемофилии основывается на клинических данных и присутствии заболеванию изменениях коагулограммы: удлинение времени свертывания, резкое снижение уровня факторов VIII и IX. Число тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка нормальные. Возникающая анемия носит постгеморрагический характер.

ЛЕЧЕНИЕ. Основным методом лечения и профилактики гемофилических геморрагии является внутривенное введение достаточных доз гемопрепаратов, содержащих факторы VIII или IX. Эти факторы лабильны и практически не сохраняются в консервированной крови, нативной и сухой плазме. Поэтому для заместительной терапии пригодны специально приготовленные гемопрепараты — антигемофильная плазма, криопреципитат (содержащие концентраты фактора VIII), а также свежезамороженную плазму или плазму нативную концентрированную (содержащие фактор IX).

Однако в связи с многократными трансфузиями антигемофильной плазмы и криопреципитата появились такие осложнения, как гепатит, посттрансфузионные реакции, вторичные иммунные заболевания с поражением почек и суставов, появлением ингибиторов факторов свертывания. В связи с этим гемостатические препараты вводят строго по показаниям, при этом важны выбор препарата и определение дозы вводимого фактора свертывания крови в зависимости от интенсивности и продолжительности кровотечения.

Гемостатическая ценность препаратов, используемых для лечения гемофилии, различна и зависит от концентрации в них антигемофильного глобулина. Наименьший гемостатический эффект достигается при переливании консервированной крови. В свежееконсервированной крови, хранящейся при температуре 4° С, фактор VIII содержится в небольшом количестве, в среднем 0,3 ЕД/мл. Его активность сохраняется на первоначальном уровне всего лишь несколько часов. Учитывая нестабильность антигемофильного глобулина при хранении, больным гемофилией можно перелить только свежезаготовленную кровь со сроком хранения не более 12 ч. Но в связи с небольшим содержанием в крови фактора VIII ее нецелесообразно переливать с заместительной целью, так как ожидаемое повышение активности АГТ в крови больного не будет превышать 4—6% от нормы (*табл. 137*).

Свежезамороженная плазма содержит практически все факторы свертывания крови и поэтому может быть использована для лечения всех форм наследственных коагулопатий. Содержание фактора VIII в свежей плазме, по данным Комитета экспертов ВОЗ, составляет 0,6 ЕД/мл. Однако применение плазмы максимально ограничивают и используют ее лишь для лечения легких кровотечений, когда для осуществления гемостаза достаточно повысить уровень АГТ до 15—20% от нормы.

Основным преимуществом плазмы является то, что она готовится из крови одного донора, и поэтому введение ее сопровождается значительно меньшим риском заболевания инфекционным гепатитом.

Препараты фактора VIII, применяемые для лечения гемофилии

Источник фактора VIII	Концентрация фактора VIII, ЕД/мл	ЕД на 1 кг	Уровень фактора VIII в плазме, которого удается достичь, %
Свежая цельная кровь	0,3	4,5	4 - 6
Свежая плазма	0,6	12	15—20
Криопреципитат	4,0	50	100+

Концентрированный препарат фактора VIII, криопреципитат, в отличие от плазмы содержит в небольшом объеме значительное количество АГГ. Поэтому преимуществом концентрированных препаратов является возможность достигнуть желаемого уровня АГГ в крови больного после переливания небольших объемов. Криопреципитат, получаемый из смеси плазм от нескольких доноров, увеличивает риск заражения инфекционным гепатитом, ВИЧ-инфекцией.

Для лечения больных гемофилией В кроме антигемофильной плазмы применяется лиофилизированный концентрат — PPSB (комплексный препарат факторов II, VII, IX и X). PPSB показан также и для лечения ингибиторных форм гемофилии А. При отсутствии указанных гемопрепаратов пригодны прямые гемотрансфузии от донора больному. Нельзя переливать кровь от матери, так как она — передатчица болезни и уровень фактора VIII и IX у нее резко снижен.

Эффективность специфической заместительной терапии для прекращения кровотечений тесно связана как с выбором препарата, так и с определением его дозы, достаточной для повышения дефицитного фактора в крови больного до желаемого уровня. Должна быть четко определена частота введения препарата. Последняя зависит от биологического периода полужизни введенного фактора, что следует учитывать при лечении различных форм врожденных коагулопатий (*табл. 138*).

При лечении больных гемофилией А гемостатические препараты вводятся каждые 8—12 ч, так как биологический период полужизни введенного фактора VIII составляет 7—18 ч. Доза препарата должна зависеть от характера и интенсивности геморрагического проявления. Кроме того, ее следует подбирать в соответствии с уровнем факторов свертывания крови, который достигается после инфузии. Так, при лечении больных гемофилией А следует помнить, что каждая единица введенного фактора VIII на 1 кг массы тела увеличивает содержание этого фактора в плазме на 1,3±0,6. Зная это, легко рассчитать дозу АГГ в единицах, необходимую для повышения активности фактора VIII в крови больного до необходимого уровня по формуле, предложенной Р.А. Рутбергом и Ю.Н. Андреевым (1972):

Доза АГГ, ЕД = $\frac{\text{масса больного (кг)} \cdot \text{заданный уровень VIII (\%)}}{100}$

Для упрощения можно считать, что единица фактора VIII, введенного на 1 кг массы тела больного, повышает уровень фактора в плазме больного в среднем на 2%, в то время как единица фактора IX дает повышение на 1,5%.

Как уже было сказано, кровоизлияния под кожей часто наблюдаются у детей с врожденными коагулопатиями. При небольших гематомах достаточно ограничиться давящей повязкой. Обширные гематомы и кровотечения внутри мышц требуют обязательной заместительной терапии.

Таблица 138

Препараты, применяемые для купирования кровотечений у больных с нарушениями свертывания крови

Геморрагический синдром	Препарат	Биологический период полужизни	Частота вливаний	Постинфузионный уровень, %
Гемофилия А*, легкое или спонтанное кровотечение	Криопреципитат	17-18 ч	Одна инфузия может быть достаточной	15—30
Операция	—»—	—»—	Каждые 6—8 ч	
Болезнь Виллебранда	То же	18-30 ч	Ежедневно	50—100
Гемофилия В**, легкое или спонтанное кровотечение	PPSB-плазма	15—30 ч	Одна инфузия может быть достаточной	
Операция	—»_	-»—	8—12 ч	100
Факторы:				
I	Фракция Кона 1	3—5 дней	3-^t дня	50 - 70
II	PPSB	2—4 дня	2—4 дня	40
VII	То же	4—6 ч	4—8 ч	5—15
X	—"	30—70 ч	4 дня	<10
XI	Плазма	30—70 ч	4 дня	40
V	То же	15—18 ч	6—8 ч	10—30
XII		4 дня	7 дней	<10

* Доза 1 ЕД на 1 кг должна повысить уровень фактора VIII примерно на 2%

** Доза 1 ЕД на 1 кг должна повысить уровень фактора IX примерно на 1%

Кровотечения в некоторых мышечных группах конечностей, особенно сгибательных мышцы ноги, требуют экстренной терапии, чтобы избежать контрактуры и деформации конечности. Необходимо создать удобное положение конечности, иммобилизовать и провести заместительную терапию из расчета фактора VIII 10—15 ЕД на 1 кг.

Гематомы в области, близкой к жизненно важным органам (дно полости рта и шеи), с клиникой острой асфиксии требуют больших доз, 20—25 ЕД на 1 кг, а по жизненным показаниям — и применения трахеотомии.

Лечение гемартрозов заключается в заместительной терапии препаратами с повторными инфузиями, создании временного покоя при свежем кровоизлиянии с одновременным назначением болеутоляющих средств, предотвращении тугоподвижности при плохой позиции, т.е. создании физиологического положения соответствующей лонгетой; реабилитации с использованием ЛФК. и физиотерапии.

Лучевая терапия рекомендуется для снижения частоты кровоизлияний в сустав. При этом снимаются воспалительные изменения в суставе и окружающих его тканях, рассасывается грануляционная ткань, а также предотвращается склерозирование сосудов синовиальной оболочки.

Рентгенотерапия показана детям старше 4 лет во II стадии суставного процесса. Разовая доза — 0,25—0,50 Гр, суммарная — 4—5 Гр. Лечение назначают через день, всего — 10—12 сеансов.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

Болезнь Виллебранда — аутосомно-доминантное (при некоторых формах рецессивное) геморрагическое заболевание, обусловленное наследственным дефицитом белка VIII_R, родственного фактору VIII_C свертывания крови и известного как фактор фон Виллебранда, ответственного за адгезию тромбоцитов.

Считают, что первое описание семейной кровоточивости с увеличением времени кровотечения принадлежит Майноту и Ли (1920), подробное изучение с публикацией — финскому врачу Е. Виллебранду (von Willebrand), который описал в 1926 г. у жителей Аландских островов в Балтийском море в семьях — естественных изолятах, с частыми родственными браками, заболевание, характеризующееся кровоточивостью, и назвал эту болезнь «псевдогемофилия». Он уже установил, что в отличие от истинной гемофилии этот диатез наследуется по аутосомно-доминантному типу.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Болезнь Виллебранда у детей по частоте проявления занимает второе место после гемофилии. Точных данных о ее распространенности нет, известно только, что ею болеют жители всех континентов и встречается она у 10 больных на 100 000 населения. Но возможно, что число больных с данным заболеванием еще больше, так как легкие формы болезни протекают незаметно.

ЭТИОЛОГИЯ. Причиной болезни Виллебранда, как и гемофилии А, является нарушение синтеза молекулы фактора VIII. Однако клинико-лабораторные проявления гемофилии А и болезни Виллебранда различны. Так, гемофилия А наследуется как рецессивный сцепленный с полом признак и характеризуется выраженным нарушением в плазменно-коагуляционном звене гемостаза на фоне нормальных показателей первичного гемостаза. Болезнь Виллебранда передается по аутосомно-доминантному типу и проявляется геморрагическим диатезом с двойным дефектом — сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Различие между указанными заболеваниями объясняется нарушением синтеза независимых по своим биологическим свойствам субъединиц, входящих в сложный комплекс молекулы фактора VIII.

Фактор фон Виллебранда — это большой гликопротеин синтезируется клетками эндотелия, в которых специфическая VIII-мРНК составляет 0,3% и поступает в кровь в виде двух мультимеров с молекулярной массой от 850 тыс. до 20 млн дальтон.

Фактор VIII^R осуществляет взаимодействие между стенкой сосудов и тромбоцитами, регулируя их адгезию в местах повреждения эндотелия. Фактор VIII^R участвует также в регуляции синтеза и секреции и фактора VIII^C и стабилизирует комплекс фактора VIII.

Ген F8vWF достаточно протяженный и состоит из 52 экзонов, размерами от 40 до 1379 п.о. Величина интронов варьируется в огромных пределах (от 100 п.о. до 20 тыс п.о.).

Сигнальный пептид и пропептид кодируются первыми 17 экзонами, в то время как зрелая субъединица VIII^R-фактора и 3'-нетранслируемая область — остальными 35 экзонами. Внутри гена идентифицированы повторяющиеся последовательности, включая 14 Alu-элементов и полиморфный TCTA-повтор размером около 670 п.о. в интроне 40. Районы гена, кодирующие гомологичные домены, имеют сходную структуру. На хромосоме 22q11-q13 обнаружен псевдоген длиной 21—29 тыс. п.о., соответствующий экзонам 23—34 F8vWF-гена. Идентифицированные в нем сплайсинговые и нонсенс-мутации препятствуют образованию функционального транскрипта.

Наибольшее число мутаций идентифицированы при типе II болезни Виллебранда. Подавляющее большинство из них — замены аминокислот, чаще всего происходящие в результате трансций в CpG-динуклеотидах.

Мутации при болезни типа ПА кластеризованы в A2 домене, где предположительно локализован сайт протеолитического отщепления, в то время как при типе IB — в домене, обеспечивающем взаимодействие с тромбоцитарным гликопротеиновым комплексом (Ib-IX рецептором).

Большая группа мутаций при форме заболевания IB локализована в сегменте из 11 аминокислот внутри единственного дисульфидного изгиба (loop), соединяющего цистеины в 509 и 695-м положениях. При форме заболевания нормандского типа, имитирующей гемофилию А, фактор Виллебранда структурно и функционально нормален, за исключением того, что нарушено его взаимодействие с фактором VIII. У таких пациентов действительно идентифицируются миссенс-мутации, распо-

ложенные в области гена, кодирующей сайты связывания фактора VIII с фактором VIIIc.

ПАТОГЕНЕЗ. Одна из субъединиц низкой молекулярной массы, нарушение синтеза которой обуславливает клинические проявления гемофилии А, связана с прокоагулянтной активностью фактора VIII (VIIIc). Она обеспечивает участие фактора VIII в процессе свертывания крови, и для ее оценки используются коагуляционные методы. Синтез низкомолекулярной субъединицы осуществляется под контролем X-хромосомы. Место синтеза не установлено. Вторая субъединица высокой молекулярной массы определяет участие фактора VIII в осуществлении реакций первичного гемостаза. Нарушение ее синтеза лежит в основе патогенеза болезни Виллебранда, в связи с чем она названа фактором Виллебранда — vWF [Marder V. et al., 1985]. В отличие от прокоагулянтной субъединицы, синтез vWF контролируется аутосомной хромосомой, что объясняет различие в характере наследования гемофилии А и болезни Виллебранда. Синтез vWF осуществляется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. У здоровых людей vWF представляет собой высокомолекулярный белок, состоящий из олигомеров с молекулярной массой 500—1200 кДа. При исследовании с помощью высокоразрешающей электрофоретической техники в агарозном геле определена сложная структура олигомеров, составляющих vWF, в виде триплета с центральной интенсивной полосой и двух менее интенсивных с большей и меньшей подвижностью по отношению к центральной.

В сосудисто-тромбоцитарном гемостазе vWF играет важную роль, взаимодействуя с рецепторами GPIIb/IIIa и GPIIb/IX на тромбоцитарной мембране. Реакция нормального vWF с комплексом GPIIb/IIIa может быть вызвана *in vitro* антибиотиком ристоцетином (ристомидином). Присутствие vWF в клеточных структурах сосудистой стенки, тромбоцитах и плазме обеспечивает условия для адгезии кровяных пластинок в месте повреждения сосуда, осуществления межтромбоцитарных связей и, в конечном итоге, для образования первичной гемостатической пробки. Кроме того, vWF выполняет защитную роль белка-носителя по отношению к прокоагулянтной субъединице (VIIIc), способствуя сохранению ее биологической активности, что позволяет предположить иную причину снижения коагуляционной активности фактора VIII при болезни Виллебранда по сравнению с гемофилией А.

При этом заболевании увеличено время кровотечения (как при тромбоцитопении), хотя количество тромбоцитов, как и ретракция кровяного сгустка, остаются нормальными. Было высказано предположение, что это заболевание обусловлено нарушением функции тромбоцитов. Кроме того, при этом заболевании было обнаружено нарушение архитектуры сосудов и снижение VIII фактора свертывания крови. Однако от классической гемофилии его отличали два признака: болезнь Виллебранда в равной мере встречается как у мужчин, так и у женщин, и при этой патологии отчетливо увеличено время кровотечения, тогда как при классической гемофилии оно нормальное. Было также установлено, что при болезни Виллебранда дефицит фактора VIII устраняется и время кровотечения сокращается, если больному с Аландских островов перелить

фракцию человеческой плазмы, даже лишенной фактора VIII (от больного гемофилией А). Тогда пришли к выводу, что увеличение времени кровотечения не связано ни с нарушением функции тромбоцитов, ни с аномалией капилляров, а вызвано дефицитом плазменного фактора свертывания крови.

Начиная с этого времени изучаемый геморрагический диатез стали называть болезнью Виллебранда, а плазменный фактор, сокращающий время кровотечения, — фактором Виллебранда. Установлено также, что этот фактор является необходимым для адгезии тромбоцитов по краям раны. Антигемофильный глобулин (фактор VIII) представляет собой молекулярный комплекс из двух диссоциирующих элементов. Меньшая молекула обладает коагуляционной активностью (активностью фактора VIII), большая является фактором Виллебранда, обуславливающим адгезию тромбоцитов и одновременно играющим роль «носителя» фактора VIII в циркулирующей крови. Синтез фактора VIII зависит от X-хромосомы, в то время как синтез фактора Виллебранда (в стенках сосудов) находится под влиянием аутосомной хромосомы. При классической гемофилии продукция фактора VIII снижена или вообще отсутствует, в то время как содержание фактора Виллебранда нормальное, и длительность кровотечения не увеличена. При болезни Виллебранда снижено или отсутствует образование самого фактора Виллебранда, и время кровотечения увеличено. Кроме того, в кровотоке не определяется и VIII фактор из-за отсутствия белка-носителя, т.е. фактора Виллебранда. Передается болезнь Виллебранда по аутосомно-доминантному типу, поэтому ее могут унаследовать и сын, и дочь. Ребенок-гомозигота обладает более тяжелой формой болезни, чем его гетерозиготные родители, и поэтому более выраженная кровоточивость встречается у детей, рождающихся от кровнородственных браков. Тромбоциты прикрепляются именно к краям раны фактором Виллебранда. В кровотоке предполагают замкнутую молекулу этого фактора, которая разворачивается при контакте со стенками раны. Из нее высвобождаются некоторые структуры, к которым и прикрепляются тромбоциты. Таким образом, генез кровоточивости при болезни Виллебранда обусловлен нарушением адгезивности тромбоцитов при отсутствии фактора Виллебранда в плазме больных. В лабораторной диагностике отчетливо выражены два теста: увеличение времени кровотечения по Дьюку и нарушение адгезивности тромбоцитов (к стеклу и коллагену). Кроме того, снижен фактор Виллебранда (1 ЕД/мл) в крови больного, и это главное.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Болезнь Виллебранда характеризуется, прежде всего, кровоточивостью из слизистых оболочек. Эпизоды кровоточивости начинаются уже при рождении и проявляются большими, напряженными и болезненными подкожными и межмышечными гематомами.

Наиболее часты при болезни Виллебранда носовые кровотечения, внутрикожные и подкожные кровоизлияния. Тяжесть болезни может нарастать, увеличиваться частота и продолжительность спонтанных и посттравматических кровотечений из полости рта (экстракция зуба, тонзилл-

эктомия). У девочек описаны меноррагии, нередко начинающиеся при первой же менструации, а также тяжелые желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг.

При тяжелой форме болезни наблюдались кровоизлияния в крупные! суставы, но они очень редки и не заканчиваются развитием остеоарт-,' роза, как при гемофилии. С возрастом кровоточивость имеет тенденцию к стиханию, возможно малосимптомное течение болезни в виде редких носовых кровотечений.

Несмотря на конкретность перечисленных признаков болезни Виллебранда, анализ многочисленных наблюдений свидетельствует, что для этой патологии характерны полиморфизм и нестабильность клинико-лабораторной характеристики. Из лабораторных признаков болезни Виллебранда наиболее часто выявляют у больных удлинение первичной длительности кровотечения, снижение активности факторов VIII:C и vWF. Однако одномоментно они отмечаются лишь у 47% больных, в то время как у остальных наблюдается то или иное сочетание патологических признаков заболевания. Это объясняют значительными вариациями количественных и качественных аномалий vWF как в плазме, так и в тромбоцитах у различных больных данной группы.

В зависимости от механизма нарушения синтеза vWF в настоящее время различают 7 типов болезни Виллебранда — I, ПА—НВ и III.

Тип I болезни Виллебранда — это так называемая типичная форма заболевания с аутосомным доминантным способом наследования. Для нее характерен исключительно количественный дефект синтеза vWF, который по своему качеству не отличается от нормального: в нем присутствуют олигомеры всех размеров с нормальной триплетной структурой. Выделяют два варианта типа I болезни Виллебранда: 1-й вариант — в плазме и тромбоцитах определяется низкий уровень vWF; 2-й вариант в плазме количество vWF значительно снижено, но в тромбоцитах уровень его не отличается от нормы. Следовательно, при I типе снижена концентрация всех мультимеров в плазме, но их качество не нарушено. Генетически эта форма заболевания подразделяется на рецессивные и доминантные варианты. Типы ПС и III — рецессивны.

Тип II болезни Виллебранда, в отличие от типа I, характеризуется широкой вариабельностью количественных и качественных аномалий vWF в плазме и тромбоцитах. Общей чертой всех описанных вариантов типа II является отсутствие в структуре vWF больших олигомеров. Следовательно, тип II характеризуется качественными аномалиями фактора VIII:R, выражающимися в уменьшении способности формировать большие мультимеры (типы ПА и ПС) или в увеличении скорости их выведения из плазмы (тип ИВ).

Все варианты типа II болезни Виллебранда можно разделить на две основные группы.

К 1-й группе относятся формы ПА и НВ, при которых отсутствие в vWF больших олигомеров связано с повышенным протеолитическим расщеплением белка, но триплетная структура отдельных олигомеров не нарушена. Уровень vWF в плазме и тромбоцитах у больных с вариантом болезни ПА может быть нормальным или несколько сниженным.

Для формы ИВ болезни Виллебранда характерно наличие нормального vWF в тромбоцитах. Напротив, в плазме количество белка vWF снижено за счет отсутствия в нем больших олигомеров. Особенностью этой формы является повышенная реактивность плазменного vWF по отношению к тромбоцитарным рецепторам. Это проявляется тем, что значительно меньшие концентрации ристомина, чем в норме, вызывают агрегацию тромбоцитов как в плазме больного, богатой пластинками, так и в «отмытой» системе (бестромбоцитная плазма больного и тромбоциты донора).

Ко 2-й группе типа II болезни Виллебранда относят варианты ПС, IID, HE, IIF и IIG, для которых также характерно отсутствие больших олигомеров в белке vWF, но оно не связано с протеолитическим расщеплением. Эти варианты формы характеризуют нарушение триплетной структуры отдельных олигомеров как в плазменном, так и в тромбоцитарном vWF: отсутствие нормальных полос (ПС), появление дополнительных аномальных полос (IID), изменение электрофоретической подвижности полос (HE, IIF, IIG).

Тип III представляет собой наиболее тяжелую форму заболевания, при которой фактор VIII, как правило, отсутствует. Получены доказательства, что такие пациенты являются гомозиготами или компаундами по нонсенс-мутациям, обнаруживаемым в одной дозе у больных типа I. При этом же типе заболевания выявлен кластер мутаций со сдвигом рамки считывания, возникающий в результате делеции одного из 6 цитозинов в положении 2679—2684 экзона 18. Именно такая мутация была обнаружена в семье, зарегистрированной впервые фон Виллебрандом в 1926 г. У некоторых ее членов, как было установлено недавно, она находилась в компаунде с мутацией P1266L, возникшей в результате рекомбинации между геном F8vWF и псевдогеном.

Диагноз болезни Виллебранда несложен только при тяжелых случаях заболевания, когда у больных выявляются все характерные клинико-лабораторные признаки: геморрагические проявления преимущественно из сосудов слизистых оболочек, аутосомно-доминантный характер наследования, снижение коагуляционной активности VIII:C на фоне нормальных или умеренно нарушенных показателей времени свертывания крови; удлинение первичной длительности кровотечения, снижение ретенции кровяных пластинок и агрегации их в присутствии ристомина, на фоне нормального числа тромбоцитов и нормального времени свертывания крови по Ли—Уайту. Но если клиника геморрагического синдрома выражена умеренно, то у больных могут отсутствовать те или иные симптомы, типичные для болезни Виллебранда. В таких случаях следует проводить повторные (не менее 2—3 раз) лабораторные исследования, предпочтительно в периоды повышенной кровоточивости, у больных, а также у их родственников, что позволяет выявить максимальное число характерных признаков заболевания.

Дифференцируют болезнь Виллебранда прежде всего с тромбоцитопенической пурпурой, от нее болезнь Виллебранда отличается наследственной отягощенностью и нормальным числом тромбоцитов; с тромбастенией Гланцманна, в отличие от которой при болезни Вил-

лебранда наблюдается нормальная ретракция кровяного сгустка и пониженное содержание фактора VIII.

От гемофилии болезнь Виллебранда отличается нормальным временем свертывания крови, увеличением длительности кровотечения и аутосомно-доминантным типом наследования.

Тромбоцитостения (тромбастения) Гланцманна — геморрагический диатез, которому свойственны удлинение времени кровотечения (по Дьюку), отсутствие или резкое ослабление ретракции кровяного сгустка при нормальном содержании тромбоцитов, нормальном приклеивании пластинок к волокнам коллагена (с нормальной реакцией освобождения внутритромбоцитарных факторов — АТФ, АДФ, серотонина, фактора 4 и др.) и не наступающей последующей агрегацией тромбоцитов. Тромбостения Гланцманна — наиболее яркая представительница наследственных дизагрегационных тромбоцитопатий, известная с 1918 г. как передающаяся по рецессивно-аутосомному или доминантному с неполной пенетрантностью типу. В дальнейшем было установлено, что основную роль в тромбоцитостении Гланцманна играет наследственный дефицит гликопротеидов в оболочках тромбоцитов, в результате чего нарушается их взаимодействие с агрегирующими агентами. Для клинической картины болезни Гланцманна характерен петехиально-пятнистый тип кровоточивости: часты кровоизлияния в слизистые, петехии, кровоподтеки и даже гематомы на коже, у девочек возможна сильная метроррагия. Болезнь протекает с периодами ремиссий и рецидивов. Диагноз ставится на основании нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, снижения ретракции кровяного сгустка при нормальных количестве и размерах тромбоцитов. Тромбоцитопатия, отличающаяся от болезни Гланцманна изолированным нарушением адгезивное™ тромбоцитов (макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара—Сулье), возникает в результате отсутствия в мембране тромбоцитов гликопротеина 1, взаимодействующего с плазменными факторами (фактор Виллебранда). Кроме того, при аномалии Бернара—Сулье причиной появления геморрагического диатеза служат гигантские размеры тромбоцитов, достигающие в диаметре 6—8 мкм, иногда умеренная тромбоцитопения. Нарушена адгезия тромбоцитов к коллагену и стеклу.

В отличие от болезни Виллебранда, при которой адгезия тромбоцитов не наступает в связи с отсутствием фактора Виллебранда, тромбоцитодистрофия Бернара—Сулье связана с дефектными тромбоцитами, не способными к адгезивное™, так как они лишены рецепторов, взаимодействующих с фактором Виллебранда. Добавление нормальной плазмы, корригирующей гемостаз при болезни Виллебранда, не устраняет патогенетических нарушений при тромбоцитодистрофии Бернара—Сулье.

ЛЕЧЕНИЕ. Терапевтические мероприятия при болезни Виллебранда сводятся к осуществлению гемостаза и восполнению кровопотери. Вводится криопреципитат фактора VIII (с которым сцеплен фактор Виллебранда, VIII-vWF) в дозе не менее 15 ЕД/кг через день, назначают также аминокaproновую кислоту — 0,1 г/кг/сут, адооксон — 0,025% по 1 мл внутримышечно 2 раза в день.

ПРОФИЛАКТИКА. В целях предупреждения кровоточивости, так же как и при гемофилии, необходимо исключить травматизм и прием аспирина. В медико-генетических консультациях лицам, страдающим болезнью Виллебранда, рекомендовать брак без потомства, во всяком случае они должны быть предупреждены о возможности рождения в семье ребенка, страдающего кровоточивостью. Диспансерное наблюдение за ребенком должно осуществляться все время, до передачи его терапевту.

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

й

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) — это приобретенное вторичное нарушение системы гемостаза, возникающее под действием на организм ребенка различных патологических агентов. Согласно современных взглядов на эту общеклиническую патологию, ДВС-синдром рассматривают как неспецифический патологический процесс, сопровождающийся внутрисосудистым свертыванием крови, которое ведет к нарушению микроциркуляции, тромбозам, геморрагии, гипоксии тканей. Следовательно, под ДВС-синдромом подразумевают поражение системы микроциркуляции в результате чрезмерной активации тромбопластинообразования с последующим внутрисосудистым тромбообразованием, гипоксией и дистрофическими изменениями внутренних органов с нарушением их функции.

ДВС-синдром известен давно и описан в литературе как коагулопатия потребления, рассеянное внутрисосудистое свертывание крови, тромбогеморрагический синдром, феномен «расслоения крови» и др.

ЭТИОЛОГИЯ. ДВС-синдром, будучи вторичным неспецифическим синдромом, развивается при всех терминальных состояниях, в том числе шоках различной этиологии, травмах, всех видах гемолиза, при лейкозах и других злокачественных новообразованиях, иммунокомплексных заболеваниях, массивных гемотрансфузиях крови, отравлениях гемокоагулирующими змеиными ядами, синдроме повышенной вязкости крови (полиглобулии) различного генеза.

У новорожденных ДВС-синдром может быть связан с патологическим течением родов и беременности, в частности с преждевременной отслойкой плаценты, многоплодной беременностью, внутриутробной инфекцией, асфиксией. Кроме того, к ДВС-синдрому могут приводить пневмопатии (синдром дыхательных расстройств, гиалиновые мембраны и др.), неспецифический язвенно-некротический энтероколит, сепсис новорожденных, тромбоз почечных вен с водodefицитной дегидратацией.

У детей грудного и старшего возраста наиболее опасны в плане развития ДВС-синдрома различные инфекции. ДВС всегда сопровождает менингококковый сепсис, менингококцемию, стафилококковый сепсис,

а также сепсис смешанной этиологии при острых гематогенных остеомиелитах, гемолитической стрептококковой инфекции, деструктивных процессах легких, кожи, поражениях поджелудочной железы, почек и других органов, включая и кишечные инфекции. ДВС-синдром может быть следствием пневмококковой септицемии (чаще у детей с удаленной селезенкой), а также при вирусных инфекциях (грипп А1, ветряная оспа и др.). Развитию ДВС-синдрома могут способствовать обширные повреждения тканей (травматический шок, ожоговый шок, геморрагический шок), большие хирургические вмешательства на легких и при костно-мышечной пластике, экстракорпоральное кровообращение, реакция изоиммунной несовместимости, переливания несовместимой крови, массивные гемотрансфузии и т.д. ДВС-синдром может сопровождать течение тромботической тромбоцитопенической пурпуры (болезнь Мошковича), геморрагического васкулита (болезнь Шенлейна—Геноха), ревматизма, системной красной волчанки, врожденных пороков сердца. Нередко причиной развития ДВС-синдрома могут быть врожденные и приобретенные заболевания крови, в частности гемолитические анемии с внутрисосудистым гемолизом, гемоглобинопатия (чаще гемоглобиноз), острый лейкоз (чаще промиелоцитарный), гемофилия. ДВС-синдром может развиваться при заболеваниях почек (гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром и др.) и печени (острая прогрессирующая дистрофия печени (синдром Рейе), агрессивный хронический гепатит, цирроз).

ПАТОГЕНЕЗ. В основе развития ДВС-синдрома лежат гипоксия, ацидоз, повреждение эндотелия, активация свертывающей системы крови как эндогенными, так и экзогенными факторами (тканевый тромбопластин, эндотоксины). В организме этот процесс может быть вызван факторами, способными активировать как внешнюю, так и внутреннюю систему тромбопластинообразования или одновременную активацию этих систем.

Активация с преимущественным включением внешнего пути тромбопластинообразования происходит обычно при массивном поступлении в кровяное русло тканевого тромбопластина (травматический, ожоговый и гемолитический шок, у новорожденных, родившихся при патологическом течении родов).

Активация с преимущественным включением внутреннего механизма тромбопластинообразования наблюдается у детей при состояниях, сопровождающихся генерализованным повреждением эндотелия сосудов с активацией фактора контакта и последующим лавинообразным каскадом свертывания крови (острые инфекции, образование комплексов антиген—антитело).

Активация с одновременным включением внутреннего и внешнего механизмов наблюдается при терминальных состояниях у детей с прогрессирующей гипоксией и метаболическим ацидозом.

Указанное деление в определенной степени условно, так как начальные пути активации редко остаются изолированными и в последующем ходе патологического процесса взаимно дополняют друг друга.

Проникновение во внутреннюю среду макроорганизма бактериальных агентов, продуктов жизнедеятельности грамположительных бактерий (экзотоксины), а также фрагментов белковой и фосфолипидной природы наружного слоя цитоплазматических мембран, появляющихся при разрушении патологических клеток самого организма (эндотоксины), приводит к развитию сложнейших изменений в организме больного, включая активацию ряда энзиматических систем, в том числе свертывания крови (*рис. 106*).

Одним из основных клеточных объектов первичного патогенетического действия микроорганизмов и их токсинов, вероятнее всего, являются тромбоциты. Активирующее влияние бактериального воздействия на тромбоциты осуществляется через мобилизацию вне- и внутриклеточного кальция, включение арахидонового каскада с преимущественным образованием тромбоксана А₂ и изменение динамического равновесия между внутриклеточным уровнем цГМФ и цАМФ, повышение адгезивно-агрегационных свойств клеток.

Агрегация и адгезия тромбоцитов сопровождаются реакцией высвобождения высокоактивных биологических субстанций — факторов, повышающих проницаемость сосудов, АДФ, катехоламинов, гистамина, серотонина, простагландинов, антигепаринового кофактора IV.

Следствием высокой агрегационно-адгезивной активности кровяных пластинок является тромбоцитопения. Снижению количества циркулирующих тромбоцитов также способствует их связывание с иммуноглобулинами. По-видимому, аналогичные изменения претерпевают лейкоциты и эритроциты.

Ряд клинических и экспериментальных работ свидетельствуют об обязательном вовлечении сосудистого эндотелия в реакцию организма на воздействие бактериальных токсинов. Морфологические изменения происходят очень быстро и заключаются в набухании и последующем разобщении клеточных элементов, обнажении базальной мембраны, в ряде случаев повреждение клеток эндотелиоцитов до некротизации и десквамации эндотелия.

Описанные изменения сопровождаются формированием тромбоцитарных, эритроцитарных, лейкоцитарных и смешанных клеточных агрегатов, выходом фибриногена в интерстициальное пространство, а эритроцитов — из сосудистого русла.

К основным гуморальным объектам воздействия бактериальных токсинов на организм относят систему комплемента, активируемую по классическому и альтернативному пути, а также фактор Хагемана.

Активация фактора Хагемана (ХIIа) при эндотоксикозе происходит при контакте ХII фактора с обнаженной субэндотелиальной подложкой сосудистой стенки под влиянием избыточных концентраций катехоламинов, а также кислых мукополисахаридов, выделяющихся в результате действия эндотоксинов на лейкоциты и тромбоциты, вследствие прямого взаимодействия ХIIа фактора с липополисахаридным компонентом эндотоксинов. Благодаря активации ХII фактора реализуется вовлечение внутренней системы гемостаза в патогенез заболевания.

Участие внешней подсистемы гемостаза в патогенезе эндотоксикоза также не вызывает сомнения. Она запускается тканевым тромбопласти-

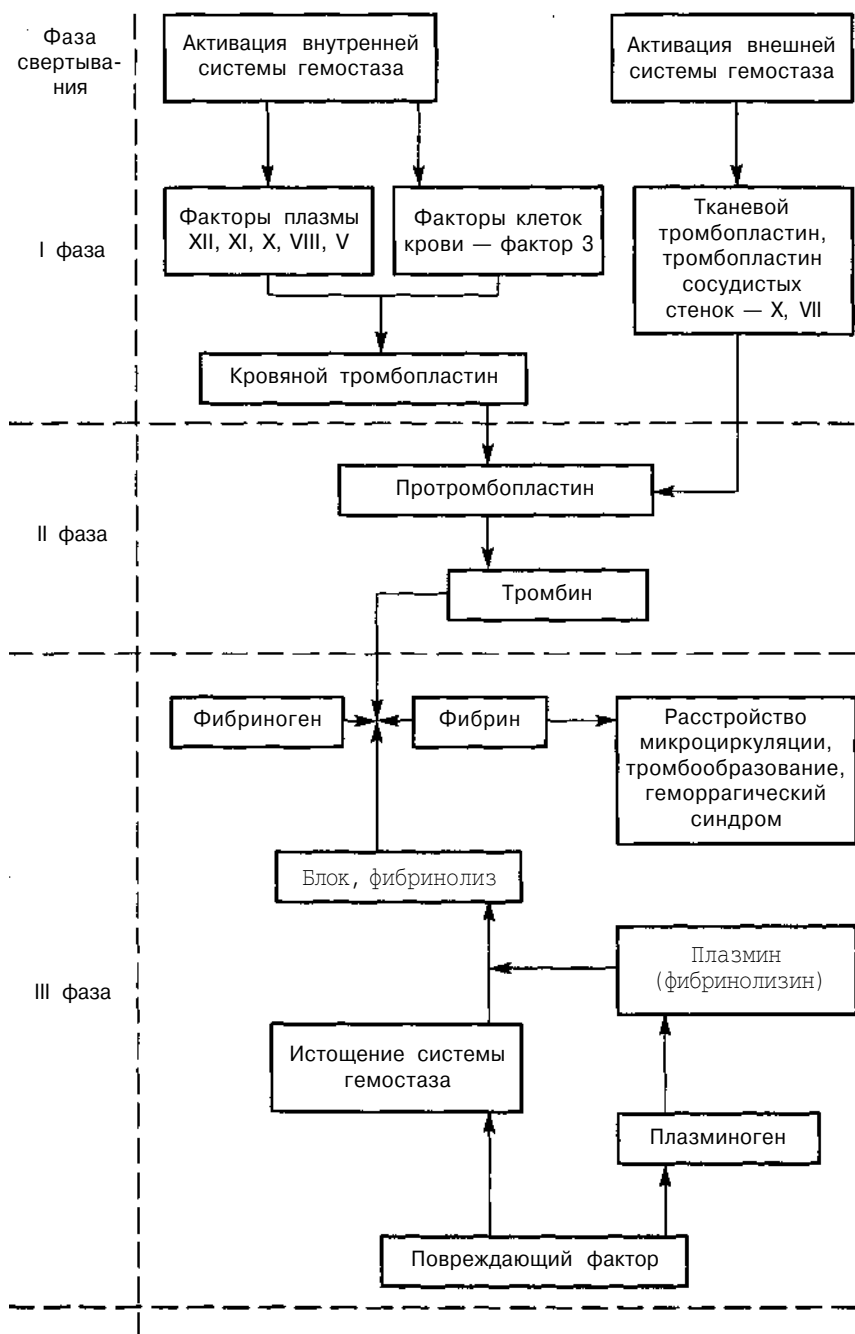


Рис. 106. Схема патогенеза ДВС-синдрома

ном, образование которого во много раз возрастает в активированных моноцитах, макрофагах и эндотелиоцитах селезенки, печени и других органов и тканей. Многообразие изменений, обусловленных действием бактериальных агентов и их токсинов на клеточные структуры макроорганизма, систему комплемента и Хагеман-зависимые факторы свертывания, сопровождается выраженным изменением активности ряда взаимозависимых систем организма, ответственных за поддержание гомеостаза.

В первую очередь это касается калликреин-кининовой и сопряженной с ней ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, активности ферментов, регулирующих углеводный обмен, перекисное окисление липидов, состояние симпатoadренальной и ряда других энзиматических систем.

Весь комплекс перечисленных факторов прямо или косвенно, в различной степени способствует реологическим расстройствам, нарушению тканевой перфузии и микроциркуляции. Совокупность реологических и микроциркуляторных нарушений, объединенная понятием «сладж-синдром», является профазой ДВС-синдрома и, в свою очередь, усугубляет клинические проявления полиорганной недостаточности. В результате активации комплементарной, внешней и внутренней систем свертывания крови (гуморальное звено), наряду с клеточным, в частности тромбоцитарным, лейкоцитарным и эритроцитарным компонентами, происходит генерализованное включение механизмов первичного (сосудисто-тромбоцитарного) и вторичного (коагуляционного) гемостаза в патогенез, в данном случае гнойно-воспалительного заболевания.

Генерализованное включение системы гемостаза в патогенез ГВЗ сопряжено с высокой активацией тромбоиновой и плазминовой систем.

Чрезмерное появление в крови активированных ключевых ферментов системы гемокоагуляции (тромбина, расщепляющего фибриноген, и плазмина, лизирующего фибрин) рассматривается многочисленными авторами как проявление диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Присутствие тромбина способствует формированию продуктов паракоагуляции или РФМК-растворимых комплексов фибрин-мономеров с фибрином, ранними ПДФ и фибронектином.

В связи со значительно большей, чем в норме, скоростью активации системы гемостаза прогрессивно и невосполнимо расходуются (потребляются) факторы коагуляции и тромбоциты. После незначительного повышения активности, начиная с гиперкоагуляционной стадии ДВС, неуклонно прогрессирует снижение уровня основных антикоагулянтов. Антитромбин III расходует на инактивацию ферментных факторов свертывания. Протеин С и его кофактор протеин S, а также тромбомодулин инактивируют неферментные факторы — VIII и V.

Аналогичным образом расходуются компоненты фибринолитической системы — плазминоген и его активаторы (прекалликреин, высокомолекулярный кининоген), а также ингибиторы плазминовой системы (быстродействующий ингибитор плазмина-альфа-2-антиплазмин, альфа-2-макроглобулин, С1-эстеразный ингибитор, опосредованно тормозящий активацию плазминогена).

В результате активации механизмов гемостаза в циркулирующей крови появляются избыточные количества активированных тромбоцитов, «растворимого» фибрина и его комплексов — продуктов расслоения фиб-

риногенового пула плазмы, а также образуются тромбоцитарные, фибриновые, эритроцитарные, лейкоцитарные, смешанные тромбы и/или активные факторы коагуляции — Ха, тромбин и фибрин.

Клеточные и фибриновые агрегаты, «растворимый» фибрин резко повышают вязкость в сосудах микроциркуляции, способствуя возникновению острых тромбозов, развитию инфарктов, микронекрозов и тканевых геморрагии в почках, легких, надпочечниках, миокарде, печени, головном мозге и кишечнике.

Этот процесс завершается дисфункцией перечисленных органов, а в ряде случаев тяжелым профузным геморрагическим синдромом. Коагулопатия потребления ведет прежде всего к снижению уровня фибриногена, коагулируемого тромбином, вплоть до «афибриногемии» и тяжелой тромбоцитопении. Накопившиеся в циркулирующей крови продукты протеолиза фибрина, фибриногена, факторов V, VIII и комплемента, обладающие антикоагулянтным и антиагрегационным действием, активные кинины, простагландины обуславливают парез сосудов, их повышенную проницаемость и необратимость морфологических изменений эндотелия.

Таким образом, прогрессирующее развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания приводит к блокаде системы микроциркуляции паренхиматозных органов с глубокой дисфункцией последних, что во многом определяет клиническую картину заболевания, ее течение и исход. Совокупность гемостазиологических изменений, регистрируемых лабораторно, в динамике заболевания в сочетании с клиническими проявлениями полиорганной недостаточности и клиническими проявлениями тромбозов и/или геморрагии (при их наличии) рассматривается как проявление ДВС-синдрома.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Единого взгляда на классификацию и периодизацию ДВС-синдрома до настоящего времени, к сожалению, нет. Все исследователи отмечают стадийность ДВС, используя для этого различные классификации. Наиболее часто используется классификация синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, предложенная М. С. Мачабели (1985) и дополненная А.В. Папаяном (*табл. 139*).

Согласно этой классификации различают 4 стадии патологического процесса:

1. Стадия гиперкоагуляции — компенсированная, с отчетливым изменением лабораторных показателей, централизация кровообращения.
2. Стадия коагулопатии потребления — на фоне ускоренной реакции тромбопластинообразования уменьшается число тромбоцитов, снижается концентрация фибриногена (реже — протромбина, факторов V, VIII, XIII) с одновременным компенсаторным увеличением антикоагулянтной и фибринолитической активности, переходные изменения периферической гемодинамики, субкомпенсация ДВС.
3. Стадия афибриногемии с патологическим фибринолизом — истощение коагуляционного потенциала крови и фибринолитической системы при сохраняющейся за счет ПДФ фибринолитической активности в целом, децентрализация кровообращения, декомпенсация ДВС.

Классификация ДВС-синдрома (по М.С. Мачабели (1985) с доп. А.В. Папаяна)

Стадия	Степень компенсации	Характеристика
1. Гиперкоагуляции	Компенсированная	Отчетливое изменение лабораторных показателей централизация кровообращения
2. Стадия коагулопатии потребления	Субкомпенсированная	На фоне ускоренной реакции тромбопластинообразования уменьшается число тромбоцитов, снижается концентрация фибриногена (реже — протромбина, факторов V, VIII, XIII) с одновременным компенсаторным увеличением антикоагулянтной и фибринолитической активности, переходные изменения периферической гемодинамики
3. Афибриногеномии с патологическим фибринолизом	Декомпенсированная	Истощение коагуляционного потенциала крови и фибринолитической системы при сохраняющейся за счет ПДФ фибринолитической активности в целом, децентрализация кровообращения
4. Восстановительная		Возвращение к физиологическим нормам коагуляционного потенциала

4. Восстановительная стадия — возвращение к физиологическим нормам коагуляционного потенциала.

По характеру течения ДВС-синдрома различают: острое (от нескольких часов до нескольких недель), подострое (несколько недель), хроническое (от нескольких недель до нескольких месяцев).

По локализации процесса различают: диссеминированное внутри сосудистое свертывание и локализованное внутрисосудистое свертывание.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. В стадии компенсации клинические симптомы ДВС трудно отличить от общих проявлений инфекционной интоксикации; признаками, позволяющими заподозрить внутрисосудистую коагуляцию, являются централизация кровообращения и гипертермия с кратковременным эффектом от жаропонижающих и сосудорасширяющих средств (гиперемия кожных покровов или бледность с цианотичным оттенком ногтевых лож и слизистых оболочек, тахикардия до 180 в 1 мин, артериальная гипертензия, лихорадка до 39—39,5° С при обычном соотношении ректальной и кожной температуры, олигурия до 5—10 мл/ч, компенсированный метаболический ацидоз).

В стадии субкомпенсации имеются четкие признаки централизации кровообращения: бледность кожных покровов, мраморность кожи конечностей и отлогих мест туловища, кожный геморрагический синдром в виде петехий, тахикардия до 180—220 в 1 мин, артериальная гипертензия с высоким диастолическим давлением, гипертермия до 40° С с умеренной разницей между кожной и ректальной температурой; неврологическая симптоматика — сомнолентность, гиперкинезы, двигательный автоматизм. Развиваются внутрисосудистая агрегация эритроцитов, некомпенсированный ацидоз (рН крови до 7, 25, ВЕ до 11 ммоль/л), периферический гематокрит превышает венозный более чем на 0,05.

В стадии декомпенсации ДВС спазм периферических сосудов сменяется их парезом, что в сочетании с прогрессирующим повышением сосудистой проницаемости, тромбообразованием приводит к декомпенсации системы микроциркуляции. Наблюдаются мраморность кожи, симптом «белого пятна», пастозность стоп и кистей, «гипостазы» на коже спины, локализация которых меняется при перемене положения тела больного. Тахикардия до 220 в 1 мин, может быть брадикардия, у трети больных артериальное давление повышено, чаще определяются гипотония, гипертермия (у детей первых месяцев — гипотермия), стойкая анурия. Прогрессирует поражение ЦНС вплоть до комы. Геморрагический синдром разнообразен по форме и локализации: экхимозы появляются вначале на конечностях, затем распространяются на туловище, поражая всю кожу, имеют темно-вишневую окраску, на некоторых из них появляются пузыри с геморрагическим содержимым, другие некротические изменения. Могут быть кровоизлияния на слизистых оболочках. Иногда возникают тромбозы с гангреной пальцев или всей конечности. Нередко к кожному геморрагическому синдрому присоединяются макрогематурия, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из мест инъекций. На фоне нарастающей неврологической симптоматики, геморрагического синдрома и гипертермии больные погибают.

При адекватности лечебных мероприятий возможен переход из любой стадии ДВС в восстановительную. При этом по мере снижения неврологической симптоматики и клинических проявлений геморрагического диатеза начинают преобладать признаки поражения наиболее пострадавшего органа: дыхательная и сердечная недостаточность на фоне токсической пневмонии, острая печеночная недостаточность (синдром Рея), острая почечная недостаточность (синдром Гассера) и т.д. Описанные выше клинические проявления ДВС-синдрома типичны не только для инфекционного процесса, но и для всех состояний, осложняющихся этим синдромом.

Безусловно, что скорость развития, смена фаз, степень их клинико-лабораторных проявлений различны в каждой из представленных групп заболевания, связаны с преморбидным фоном ребенка, его реактивностью, возрастом.

Своевременная и результативная диагностика ДВС-синдрома позволяет целенаправленно вмешаться в этот процесс и предотвратить переход его в тяжелые стадии. Показания к экстренному обследованию — состояния, позволяющие заподозрить возможность массивной актива-

ции тромбопластинообразования: травмы, ожоги, гемотрансфузионный шок, тяжелые инфекционные токсикозы, клинические признаки субкомпенсированной и декомпенсированной стадий расстройств периферического кровообращения, острый геморрагический синдром.

Методика и объем лабораторного обследования зависят от условий, где проводится лечение больного: 1) стационары, не имеющие коагулологической лаборатории; 2) стационары, имеющие возможность исследовать основные коагулологические параметры; 3) стационары, имеющие специализированную коагулологическую службу.

В стационарах, не имеющих коагулологической лаборатории, врач должен ориентироваться на: 1) клинические критерии — периферический кровоток, кожный геморрагический синдром, кровотечения из со судов слизистых оболочек; 2) появление фрагментированных эритроцитов и снижение числа тромбоцитов в мазке периферической крови; 3) «однопробирочный тест» — время свертывания крови и скорость лизиса образовавшегося сгустка.

В стационарах, имеющих возможность исследовать основные коагулологические параметры, врач должен ориентироваться на критерии, указанные в первой группе, определяя при этом число тромбоцитов, концентрацию фибриногена, фибринолитическую активность (*табл. 140*).

В стационарах, имеющих специализированную коагулологическую службу, критерии первой и второй групп дополняются тестами, отражающими всю систему гемостаза.

Большим диагностическим подспорьем могут быть и методы автоматической регистрации процесса свертывания крови на тромбоэластографе или на коагулографе. Так, на гиперкоагуляцию будут указывать укорочение времени реакции (R), времени образования сгустка (K), расширение максимальной амплитуды (MA) и увеличение максимальной эластичности сгустка (E). В фазе потребления факторов свертывания отмечается удлинение R, K, укорочение максимальной амплитуды. В фазе повышенного фибринолиза сгусток быстро подвергается лизису, оставляя силуэт тромбоэластограммы (ТЭГ) в виде «луковицы».

Указанные лабораторные критерии будут необходимы для контроля за эффективностью проводимой терапии в динамике наблюдения.

Признаком I (гиперкоагуляционной) стадии ДВС является ускоренное протромбиназо- и тромбинообразование. По общим тестам выявляют нормальное число тромбоцитов и неизменную длительность кровотечения, укорочение времени свертывания крови, рекальцификации и генерации тромбопластина, увеличение степени тромботеста, повышение потребления протромбина. Специфические тесты — повышена адгезивная и агрегационная способность тромбоцитов, повышена (или нормальная) активность протромбина, факторов V, VIII, IX, X и I.

Для II стадии (коагулопатии потребления) ДВС характерны признаки продолжающейся активации протромбиназо- и тромбинообразования, наблюдается диссоциация ускорения тромбопластинообразования, гиперкоагуляция по общим коагуляционным тестам (см. стадию компенсации) с начинающимся уменьшением содержания факторов свертывания крови и числа тромбоцитов (их потребление) с активацией

Показатели свертывающей системы крови при ДВС-синдроме

Показатель	Норма	Стадия гиперкоагуляции
Время свертывания по Ли—Уайту	5—7 мин	Укорочено
Время кровотечения по Дьюку	2—4 мин	—
Степень тромботеста	5—6	4—5
Протромбиновый индекс	80—100%	80-100%
Фибриноген, г/л	2-л	4-6
Фибринолитическая активность, мин	Отрицательный	Резко положительный
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	200—250	В пределах нормы

Показатель	Стадия коагуляции потребления	Вторичный фибринолиз
Время свертывания по Ли—Уайту	Укорочено	Удлинено
Время кровотечения по Дьюку	—	—
Степень тромботеста	3-4	3—1
Протромбиновый индекс	Менее 80%	Менее 30%
Фибриноген, г/л	Менее 2	Менее 1
Фибриноген В	Положительный	Отрицательный
Фибринолитическая активность, мин	240—180	Менее 180
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	Уменьшено	Уменьшено

фибринолиза. Протромбиновое время Квика, тромбиновое время, каолиновое время, в отличие от I стадии ДВС, могут быть удлинены или также не отличаться от контроля. Характерна тенденция к снижению уровня фибриногена и антитромбина III. Уровень суммарной фибринолитической активности снижен, преимущественно за счет плазминогена, а плазминовая активность в ряде случаев не отличается от контроля. Концентрация ПДФ, регистрируемая по клампинг-тесту или латекс-тесту, в крови больных резко повышена.

В III (гипокоагуляционной) стадии ДВС-синдрома наблюдается выраженная гипокоагуляция с патологической активацией фибринолиза, удлинение времени свертывания крови, удлинение времени рекальцификации плазмы, удлинение парциального тромбопластинового времени, снижение потребления протромбина, снижение всех факторов, значительная тромбоцитопения, увеличение фибринолиза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ДВС-синдром необходимо дифференцировать с другими патологическими состояниями и заболеваниями, относящимися к группе геморрагических болезней (болезни

кровоточивости), которые составляют четыре группы в зависимости от того, в каком звене гемостаза произошли главные нарушения: в свертываемости крови и фибринолизе — коагулопатии; в тромбоцитарном звене, включающем количественные и качественные нарушения тромбоцитов, — тромбоцитопатии; в сосудистом звене с системным поражением микроциркуляции — вазопатии; с одновременным нарушением в разных звеньях системы гемостаза — геморрагические болезни, характеризующиеся коагуляционной, тромбоцитарной и сосудистой кровоточивостью.

Каждой группе геморрагических болезней соответствуют свои анамнестические ориентиры, определенная клиническая характеристика, тип кровоточивости. При коагулопатиях больной имеет в анамнезе хроническую рецидивирующую кровоточивость гематомного типа, передаваемую женщинами, и это свидетельствует о том, что врач имеет дело с гемофилией.

Гемофилия — наследственное заболевание, однако не всегда удается установить наследственность, и тогда говорят о спорадической (спонтанной) ее форме, являющейся следствием вновь возникших мутаций. Проявляется гемофилия гематомным типом кровоточивости с преимущественным поражением суставов и в отличие от всех геморрагических болезней имеет увеличенное время свертывания крови.

Оценка гемостазиограммы обнаруживает гипокоагуляцию вследствие снижения в крови больного VIII (редко IX) фактора свертывания и резкого нарушения протромбинаобразования с увеличением времени свертывания крови по Ли—Уайту и времени аутокоагуляционного теста (АКТ).

В периоде новорожденноеTM ДВС-синдром дифференцируют с геморрагической болезнью новорожденных, для которой характерно снижение в крови ребенка уровня К-витаминзависимых факторов свертывания крови: II, VII, X, IX до 30—70% нормы. При этом отсутствует семейный геморрагический анамнез. В отличие от гемофилии, это приобретенный дефицит факторов протромбинового комплекса на коротком промежутке времени, до восстановления синтеза витамина К в кишечнике новорожденного на 5—7 днях жизни. Кровоточивость устраняется инфузией нативной донорской плазмы (до 50 мл) с одновременным внутримышечным введением 3—5 мг викасола (0,5 мл 1%-го раствора).

Тромбоцитопатии чаще всего бывают представлены тромбоцитопенической пурпурой (ТПП) — геморрагическим заболеванием с нарушением тромбоцитарного компонента гемостаза, обусловленным уменьшением количества тромбоцитов крови (ниже $150 \cdot 10^9/\text{л}$), которое может быть вызвано усиленным разрушением, повышенным потреблением, недостаточным образованием тромбоцитов. Нарушение тромбоцитарного гемостаза характеризуется петехиально-пятнистым типом кровоточивости и триадой: уменьшением числа тромбоцитов в периферической крови, увеличением времени кровотечения по Дьюку, снижением ретракции кровяного сгустка. Собственно тромбоцитопатии отличаются от тромбоцитопенической пурпурой нормальным количеством тромбоцитов в периферической крови, со своими особенностями нарушения качества тромбоцитов. Наиболее часто встречающаяся болезнь Виллебранда характеризуется смешанным типом кровоточивости (наиболее часто

из слизистых оболочек), семейным, как правило, у лиц обоего пола, увеличением времени кровотоочивости по Дьюку, снижением адгезивности тромбоцитов при снижении уровня фактора Виллебранда (менее 1 ЕД/мл) в плазме больных.

Болезнь Гланцманна — тромбоцитопатия, характеризующаяся петехиально-пятнистым типом кровотоочивости, нарушением агрегации тромбоцитов (менее 20%) с удлиненным временем кровотоочивости по Дьюку (более 4 мин) и, в отличие от болезни Виллебранда, снижением ретракции кровяного сгустка (менее 50%).

Тромбоцитодистрофия Бернара—Сулье отличается большими размерами тромбоцитов: вместо 1,5—2 мкм диаметр их доходит до размеров эритроцита (6—7 мкм). Дефект тромбоцитов при данной патологии состоит в том, что тромбоциты лишены рецепторов, взаимодействующих с фактором Виллебранда, и это лишает их способности к адгезии. Таким образом, при болезни Виллебранда кровь больного лишена фактора Виллебранда, который доставляет тромбоциты к месту травмы и способствует их адгезии. А в случае тромбоцитодистрофии Бернара—Сулье, при наличии достаточной концентрации фактора Виллебранда, тромбоциты не доставляются к месту травмы фактором Виллебранда из-за отсутствия рецепторов в тромбоцитах к этому фактору. В итоге та же симптоматика, что и при болезни Виллебранда: увеличение длительности кровотечения по Дьюку, снижение адгезивности тромбоцитов (менее 20%).

Вазопатии — системное поражение микроциркуляции, характеризующееся васкулитно-пурпурным типом кровотоочивости. Наиболее ярко они представлены геморрагическим васкулитом, имеющим своеобразную клинику, отличающуюся от клиники других геморрагических болезней поражением кожи и суставов, почек и других внутренних органов.

Васкулит имеет невисцеральную, висцеральную и смешанную формы. В дифференциации диагноза важно выяснение аллергических ситуаций накануне заболевания. Для периферической крови, характерен гипертромбоцитоз (более 200-10/л). В гемостазиограмме преобладает состояние гиперкоагуляции, снижение антикоагулянтных свойств крови: сокращение тромбинового времени (менее 16 с), нарастание продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ). Отмечается сокращение времени свертывания крови по Ли—Уайту (менее 5 мин), угнетение фибринолитической системы, низкий процент спонтанного фибринолиза (менее 20%) и увеличение ретракции кровяного сгустка (более 80%).

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) встречается преимущественно у детей раннего возраста вслед за перенесенными острыми кишечными инфекциями или ОРЗ. Бактериальные и вирусные инфекции считают основным пусковым фактором ГУС — своеобразного микротромбоваскулита, в патогенезе которого имеет место постоянно развивающийся и нарастающий ДВС-синдром в области почек. Центральное место в патогенезе ГУС занимают поражение капилляров почечных клубочков, преимущественно тромбоцитарное микротромбообразование в них, ингибция фибринолиза, тромбоцитопения потребления, повреждение клеток эндотоксинами и развитие гемолитической анемии.

Острая почечная недостаточность, вплоть до уремии, сочетается с гемолитической анемией, тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом, неврологической симптоматикой (загруженность, менингеальные знаки), поражением других органов: печени, поджелудочной железы, сердца, трансформирующимися в отдельных случаях в гепаторенальный синдром.

ЛЕЧЕНИЕ. ДВС-синдром — приобретенное состояние, которое возникает всегда как следствие заболевания. Поэтому в I стадии ДВС-синдрома терапия нарушений гемостаза предусматривает прежде всего лечение основного заболевания (пневмония, сепсис и др.) как причины, вызвавшей диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Исходя из патогенетических механизмов ДВС-синдрома, лечебные мероприятия в I стадии должны быть направлены на оптимизацию микроциркуляции и устранение гиперкоагуляции. Не менее важное значение имеют предупреждение и коррекция расстройств гомеостаза: борьба с дыхательной, печеночно-почечной недостаточностью, нарушениями гемодинамики, восполнение объема циркулирующей крови, коррекция кислотно-основного состояния и водно-электролитного обмена.

Во II—III стадиях ДВС-синдрома терапевтическое действие должно быть направлено на восполнение потребленных факторов свертывания крови и устранение геморрагических проявлений.

В IV стадии ДВС-синдрома терапевтические мероприятия должны быть направлены на восстановление нарушенных функций органов и систем.

Устранение причины, вызвавшей гемокоагуляционные нарушения, не всегда является легкой задачей. Быстро и радикально санировать пиогенный очаг удается при абсцессе мягких тканей, остром гематогенном остеомиелите, бактериальной деструктивной пневмонии, перитоните. Значительно сложнее ликвидировать эндогенную интоксикацию при септицемии и септикопиемии. Для этого, кроме хорошо известных методов антибактериального лечения, обязательны мероприятия, направленные на дезинтоксикацию организма, включая плазмаферез, адекватную инфузионную терапию, коррекцию водно-электролитного, углеводного, белкового обмена, кислотно-основного состояния и ряд других мероприятий. При этом создаются благоприятные условия для нормализации микроциркуляторных изменений в различных органах и тканях за счет улучшения реологических свойств плазмы, оптимизации агрегационно-адгезивных свойств форменных элементов крови, предотвращения стаза, гипоксии и ацидоза.

При дыхательной недостаточности необходима полноценная санация дыхательных путей, устранение болевых факторов, оксигенотерапия, а при необходимости и искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Направленность лечебных мероприятий при недостаточности кровообращения определяется ведущим патогенетическим механизмом циркуляторных расстройств и заключается в восстановлении объема циркулирующей крови, нормализации насосной функции сердца, оптимизации микроциркуляции.

:li

Лечение ДВС преследует цели: 1) прервать ускоренное протромбиназо- и тромбинообразование; 2) предотвратить блокаду системы микроциркуляции паренхиматозных органов, обусловленную потреблением факторов свертывания; 3) купировать клинические проявления геморрагического диатеза при наличии последних. Характер развития ДВС определяет необходимость дифференцированной терапии нарушений гемостаза на различных стадиях. В I и II стадиях ДВС для достижения поставленной цели достаточно применения свежемороженой плазмы (до 5 мл на 1 кг массы тела в сутки в I стадии ДВС и 5—10 мл/кг во II стадии), реологически активных препаратов, дезагрегантов и антиагрегантов, препаратов и компонентов крови при наличии соответствующих показаний, на фоне инфузионной терапии, адекватной характеру заболевания и тяжести состояния. В III стадии ДВС, наряду с введением свежемороженой (10 мл/кг в сутки) гепаринизированной (1 ЕД гепарина на каждый миллилитр вводимой плазмы) криоплазмы и контрикала (1000 ЕД/кг массы тела в сутки), необходимо обязательное проведение заместительной терапии препаратами и компонентами крови. Коррекция анемии должна осуществляться отмытыми эритроцитами или одногруппной эритроцитарной массой в количестве, необходимом для поддержания уровня гемоглобина крови 90—100 г/л. При гипоальбуминемии и гипопроотеинемии показано введение альбумина в объеме, обеспечивающем содержание белка крови не менее 60 г/л.

При отсутствии полноценной санации пиогенного очага применение гепарина на ранней стадии ДВС оказывает временный положительный эффект на динамику гемостазиологических показателей и не влияет на исход гнойно-воспалительного заболевания. На поздних этапах ДВС наращивание дозы гепарина также не влияет на исход сепсиса и лишь усиливает геморрагические проявления. Показания к применению гепарина определяются клиническими и лабораторными данными о развитии ДВС, а также степенью генерализации септического процесса.

Наличие клинических признаков полиорганной недостаточности (дыхательная, печеночно-почечная недостаточность, недостаточность кровообращения и другие микроциркуляторные расстройства, связанные с прогрессированием ДВС) или клинических проявлений геморрагического синдрома и лабораторных признаков II—III стадиях ДВС является показанием к назначению гепарина. В данной ситуации использование гепарина определяется необходимостью соблюдения адекватных условий проведения заместительной терапии для гепаринизации криоплазмы (1 ЕД гепарина на каждый миллилитр вводимой плазмы). Вследствие потребления антитромбина III наращивание дозы гепарина не препятствует прогрессированию ДВС, а лишь усиливает кровоточивость на поздних этапах. Наличие лабораторных и клинических признаков I стадии ДВС у больных с септическим шоком является показанием к применению гепарина в дозах, обеспечивающих достижение гипокоагуляционного эффекта. Это связано с тем, что при генерализованных формах гнойно-воспалительных заболеваний, осложненных септическим шоком, хирургическая санация пиогенного очага не всегда устраняет причину ДВС (бактериемию, экзо- и эндотоксинемию, обусловленные

наличием «клинически бессимптомных» недренированных очагов, являющихся одной из причин поступления в кровоток чрезмерного количества «медиаторов воспаления»). Независимо от нарушений гемостаза, в дозах, обеспечивающих достижение выраженного гипокоагуляционного эффекта, гепарин показан при наличии признаков тромбоза магистрального сосуда с нарушением периферического кровотока, внутрисосудистом гемолизе, а также при необходимости использовании экстракорпоральных методов детоксикации и оксигенации крови. Длительность гепаринотерапии ДВС у детей, страдающих сепсисом, определяется временем, необходимым для полноценной санации пиогенного очага и детоксикации организма, восстановления адекватного периферического кровотока. Кровотечение, связанное с отсутствием тщательного хирургического гемостаза, является абсолютным противопоказанием к гепаринотерапии, независимо от характера нарушений гемостаза, до устранения источника кровотечения. Если санация очага гнойной инфекции заключается в хирургическом вмешательстве, применение гепарина возможно не ранее чем через 6–8 часов после операции при условии тщательного хирургического гемостаза. Большой осторожности требует применение гепарина у больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, а также при кровотечениях в анамнезе. Использование гепарина у детей раннего возраста сопряжено с высокой степенью риска развития геморрагических осложнений, представляющих угрозу для жизни. Поэтому у детей до года проведение антикоагулянтной терапии требует особой осторожности. Применение гепарина в дозах, обеспечивающих достижение гипокоагуляционного эффекта, у новорожденных при сепсисе допустимо только при экстремальных ситуациях, требующих проведения экстракорпоральных методов детоксикации или оксигенации крови, а также при наличии признаков тромбоза магистральных сосудов с нарушением периферического кровотока,

Выбор суточной дозы гепарина, необходимой для достижения гипокоагуляционного эффекта, Предугадать лечебный эффект гепарина у конкретного больного, применяя для всех больных одинаковую рекомендуемую дозу антикоагулянта, практически невозможно. Поэтому использование гепарина предусматривает индивидуальный подбор суточной дозы препарата для проведения антикоагулянтной терапии в режиме управляемой гипокоагуляции на заданном терапевтическом уровне. Для гиперкоагуляционных ситуаций оптимальный терапевтический уровень гипокоагуляции равен величине удвоенного АПТВ с учетом возрастной нормы. При выраженных гипокоагуляционных состояниях исходное АПТВ нередко превышает величину данного показателя в норме. Поэтому в таких случаях (при особой необходимости достижения гипокоагуляционного эффекта) следует ориентироваться на терапевтический уровень гипокоагуляции, превышающий исходную величину показателя АПТВ на 25=30%.

При методе индивидуального подбора суточной дозы гепарина:

- определяется исходная величина показателя АПТВ в секундах;
- однократно внутривенно вводится пробная доза гепарина, равная 50 ЕД/кг массы тела больного;

— через 3 мин вновь определяется АПТВ — показатель T_0 , характеризующий индивидуальную чувствительность больного к антикоагулянту;
 — через 15 мин после введения пробной дозы повторно определяется АПТВ—показатель T_1 , отражающий способность больного к метаболизации гепарина; определяется суточная доза гепарина D_c по формуле

$$D_c = \frac{D_0 T_T (T - T_1) \cdot 96}{T_0^2},$$

где D_0 — величина пробной дозы гепарина в ЕД;

T_T — заданная величина коагуляционного показателя АПТВ, определяющая терапевтический уровень гипокоагуляции.

При нарушении выделительной функции почек и детоксикационной функции печени, выраженных проявлениях геморрагического диатеза величина пробной дозы гепарина должна быть снижена до 25 ЕД/кг. Это позволяет избежать геморрагических проявлений, обусловленных передозировкой гепарина при введении пробной дозы. Величина суточной дозы гепарина окажется при этом сниженной в 2 раза. При индивидуальном подборе суточной дозы гепарина величина терапевтической дозы препарата может колебаться от 100 до 1200 ЕД/кг в сутки у различных больных. При гиперкоагуляционных состояниях величина суточной дозы гепарина обычно варьируется от 300 ЕД/кг до 500 ЕД/кг и более, при гипокоагуляционных ситуациях суточная доза гепарина изменяется от 150 ЕД/кг до 100 ЕД/кг и менее у отдельных пациентов. Наиболее целесообразен внутривенный способ введения гепарина путем длительной непрерывной инфузии с постоянной скоростью. Такой способ введения препарата обеспечивает поддержание постоянного терапевтического уровня гиперкоагуляции в течение длительного времени без резких колебаний системы гемостаза. Если предполагается внутривенное введение гепарина путем длительной непрерывной инфузии, то предварительно внутривенно однократно вводят нагрузочную дозу гепарина D_H . Расчет нагрузочной дозы гепарина:

$$D_H = \frac{D_0 T_T}{T_0}.$$

Введение нагрузочной дозы гепарина необходимо для одномоментного достижения заданного терапевтического уровня гипокоагуляции.

Если больному не проводится длительная инфузионная терапия (как правило, путем катетеризации центральных или периферических вен), то введение антикоагулянта может осуществляться подкожно. Суточная доза препарата вводится через равные промежутки времени 4 раза. Количество гепарина на одну инъекцию равно 25% суточной дозы. Контроль гепаринотерапии осуществляетя 2—3 раза в сутки путем определения АПТВ. В крайнем случае для этих целей могут использоваться аутокоагуляционный тест (АКТ) или время свертывания крови по Ли—Уайту. При несоответствии между фактической величиной коагуляци-

онного показателя и значением терапевтического уровня гипокоагуляции необходима коррекция режима проводимой гепаринотерапии путем повторного определения суточной дозы антикоагулянта. Причиной несоответствия между фактической величиной показателя АПТВ и заданным значением терапевтического уровня гипокоагуляции, как правило, является изменение гемокоагуляционного статуса, обусловленное дефицитом антитромбина III, перенесенной гипоксемией, гипертермией, гипергликемией или чрезмерным введением инсулина, прогрессированием септического процесса, наличием несанированного гнойного очага, а также нарушением скоростного режима введения гепарина.

Такой способ подбора и введения антикоагулянта позволяет избежать осложнений, связанных с передозировкой препарата, проводить адекватный контроль и коррекцию гепаринотерапии.

Эффективным методом экстракорпоральной детоксикации в лечении ДВС-синдрома является плазмаферез. Проведение плазмафереза в I и II стадиях ДВС (в объеме 0,5—0,8 объема циркулирующей плазмы) способствует выраженному снижению среднемoleкулярных олигопептидов и индекса токсемии плазмы. Снижение уровня малонового диальдегида на фоне повышения общей антиоксидантной активности в сочетании с повышением 0,1-ингибитора протеиназ и БАЭЭ-эстеразной активности косвенно подтверждало положительное влияние процедуры на состояние гомеостаза. У большинства больных с компенсаторной гипердинамией плазмаферез способствовал умеренному повышению ПК и выраженному снижению ИПС. У больных с нормальным состоянием микроциркуляции плазмаферез умеренно повышал эффективность тканевой перфузии, а при наличии исходного интерстициального отека — ликвидировал его, что можно расценивать как положительный эффект. У отдельных больных при избытке периферического сопротивления проведение плазмафереза сопровождалось резким снижением ИПС с тенденцией к повышению АД. При нормальной тканевой перфузии плазмаферез способствовал снижению периферического кровотока, особенно через сутки после процедуры, что расценивалось как негативный результат. Проведение плазмафереза в I—II стадиях ДВС оказывает существенное влияние на систему гемостаза. В связи с присутствием стабилизатора в реинфузируемой эритроцитарной массе больного, восполнением эксфузируемого объема циркулирующей плазмы пациента стабилизированной донорской криоплазмой возможно повышение общекоагуляционных показателей. Нивелирование гипокоагуляционных процессов достигается адекватной коррекцией уровня плазменного кальция в крови. В связи с гемо- и плазмадилюцией отмечается снижение до уровня нормы содержания фибриногена. После процедуры достоверно повышается антитромбиновая активность, значительно возрастает уровень пламиногена в сочетании с увеличением быстродействующих антиплазминов. Это свидетельствует о стабилизирующем влиянии плазмафереза на систему гемостаза. У ряда пациентов содержание РФМК и ПДФ после процедуры существенно не отличается от исходного фона,

что свидетельствует о продолжающейся активации тромбиновой и плазминовой систем. Это может быть обусловлено тем, что проведение плазмафереза, способствуя снижению токсемии плазмы больного, далеко не всегда сопровождается устранением причинного фактора.

Наиболее выраженный эффект оказывает проведение плазмафереза в III стадии ДВС. При благоприятном течении заболевания отмечается резкое снижение токсемии плазмы, что регистрируется по снижению среднемoleкулярных олигопептидов, индекса токсемии плазмы эритроцитов, малонового диальдегида и повышению антиоксидантной активности. При неблагоприятном течении заболевания показатели, отражающие степень токсемии, снижаются в первые 5—10 минут после начала реинфузии донорской плазмы. Через сутки после проведения плазмафереза отмечается нарастание интоксикации, что клинически может проявляться ухудшением состояния пациентов. У больных с патологическими режимами кровообращения проведение плазмафереза оказывает стабилизирующее влияние, трансформируя сердечную недостаточность в умеренную гипердинамию с избытком периферического сопротивления. У больных с резко сниженным периферическим кровотоком и сниженной его эффективностью после плазмафереза выявлено повышение тканевой перфузии и ее эффективности с тенденцией к нормализации артериолярного тонуса. При исходно повышенной тканевой перфузии или наличии интерстициального отека отмечены его исчезновение и нормализация периферического кровотока. Положительный эффект со стороны кровообращения имел место в первое время после плазмафереза. Через сутки показатели возвращались к исходным значениям, что указывало на необходимость повторения процедуры. Благоприятное воздействие плазмафереза на свертывание крови обусловлено замещением плазмы реципиента донорской криоплазмой и восполнением дефицита прокоагулянтов. Отмечалось укорочение общекoагуляционных показателей, АПТВ, протромбинового времени и повышение фибриногена, коагулируемого тромбином, а также антитромбина III. Повышение у ряда больных уровня РФМК указывало на сохранившиеся признаки активации тромбиновой системы, а следовательно и ДВС. Повышение суммарной фибринолитической активности было обусловлено повышением уровня плазминогена на фоне снижения плазминовой активности и содержания ПДФ, что подтверждало стабилизирующее влияние плазмафереза на систему гемостаза. Восстановление истощенного коагуляционного потенциала способствовало предотвращению геморрагических эпизодов, оптимизируя состояние гемостаза, но далеко не во всех случаях ликвидируя признаки подострого ДВС. Являясь эффективным методом детоксикации организма, плазмаферез оказывает неоднозначное действие на больного и в целом на исход гнойно-воспалительного заболевания у ребенка. В I и II стадиях ДВС у больных с гиподинамическим режимом кровообращения или избытком периферического сопротивления предпочтительнее проведение гемосорбции. При исходных гипердинамических режимах проведение гемосорбции способствует формированию патологических ситуаций со снижением

эффективности периферического кровотока. Посторбционная активация ДВС, обусловленная контактом крови с чужеродной поверхностью в условиях тотальной гепаринизации, и потребление тромбоцитов способствуют переводу больного из более благоприятной в менее благоприятную ситуацию. В III гипокоагуляционной стадии ДВС проведение гемосорбции детям противопоказано. Предпочтение должно быть отдано плазмаферезу, оказывающему стабилизирующее воздействие на большинство пациентов.

Глава 8

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет характеризуется гипергликемией и нарушениями углеводного, жирового и белкового обмена, которые сопровождаются абсолютной или относительной недостаточностью действия и/или секреции инсулина. Поэтому, хотя диабет по своему происхождению является эндокринным заболеванием, главные его проявления отражают патологию обмена веществ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Сахарный диабет встречается среди населения почти всех стран мира. Поэтому сахарный диабет пока остается актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран. Его частота в популяции достигает 2—5% и в последние десятилетия увеличивается.

По данным Национального комитета по сахарному диабету, заболеваемость в США ежегодно увеличивается на 6%, а число больных к 1976 году достигло 10 млн. К 1978 году, поданным ВОЗ, в мире зарегистрировано около 60 млн больных сахарным диабетом. Предполагалось, что их число в мире к 2000 году должно существенно возрасти и превысить 100 млн человек. Основная доля этого прироста придется на развивающиеся страны. Дети и подростки до 16 лет составляют 5—10% всех больных сахарным диабетом.

Сахарный диабет чаще выявляется у детей от 4 до 10 лет, преимущественно в осенне-зимний период.

Различают два основных типа сахарного диабета — инсулинозависимый (ИЗСД, тип I) и инсулинонезависимый (ИНЗСД, тип II). Больные ИЗСД составляют около 12—15% всех больных сахарным диабетом и почти 100% — заболевших в детстве.

Распространенность инсулинозависимого сахарного диабета в общей популяции на 1000 детей от 0 до 17 лет составляет в Великобритании 3,4%; в США — 1,9%, в Индии — 1,3%; в Японии — 0,07%; в Китае — 0,09%. В России распространенность инсулинозависимого сахарного диабета в общей популяции среди детей от 0 до 4 лет составляет 0,001 — 0,003%, от 5 до 9 лет - 0,02%, от 10 до 14 лет - 0,06%.

Смертность, обусловленная сахарным диабетом, колеблется в разных странах в количестве от 9 до 24 случаев на 100 000 населения. Наи-

более высока она в Бельгии, США и Франции, а **также** среди больных старше 55—60 лет. У детей при современных методах лечения она составляет 0,3—0,4 случая на 1 000 000 населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Примерно до 1950 года сахарный диабет считался единым заболеванием, более тяжело протекающим у детей и молодых людей, чем у лиц среднего возраста. Полагали, что во всех этих случаях имеет место одно и то же заболевание, наследуемое одинаковым образом. Хотя делались определенные оговорки в отношении гипотезы одного гена (например неполная пенетрантность), лишь немногие исследователи выдвигали против нее серьезные возражения.

Представление о том, что диабет — это группа заболеваний, различающихся этиологией, биохимическими проявлениями и характером течения, начало развиваться около 1950 года. Было принято деление диабета на начинающийся в ювенильном возрасте, характеризующийся склонностью к кетозу, инсулинозависимый (тип I) и начинающийся в зрелом возрасте, не сопровождающийся кетозом, инсулинонезависимый (тип II). Эту классификацию формально утвердили в 1979 году. Поскольку многих больных диабетом нельзя полностью отнести к какой-либо из этих групп (например, больных MODY-диабетом, от англ. maturity onset diabetes of Youth — диабет взрослого типа у детей), классификация 1979 года была пересмотрена.

В настоящее время общепринята классификация сахарного диабета, рекомендованная Исследовательской группой ВОЗ в 1985 году, которая основана преимущественно на описательных клинических признаках и пока сохраняет свое значение. Однако не исключено, что с ростом объема знаний о причинах диабета появится возможность уточнения или пересмотра этой классификации.

Классификация включает ряд клинических классов и две категории повышенного риска (обозначаемые как классы статистического риска) (*рис. 107*). Последнее позволяет различать лиц, ранее имевших нарушенную толерантность к глюкозе, но восстановивших нормальную толерантность («предшествующее нарушение глюкозотолерантности»), а также тех, которых можно отнести в группу с повышенной вероятностью нарушения глюкозотолерантности в будущем («потенциальное нарушение глюкозотолерантности»).

Выделение трех основных клинических форм — инсулинозависимого сахарного диабета (ИЗСД), инсулинонезависимого (ИНЗСД) и сахарного диабета, связанного с нарушением питания, — базируется на фундаментальных различиях в этиологии, естественном течении и клинической картине этих форм, а также в таких важнейших их особенностях, как жизненная необходимость инсулина для больного.

Инсулинозависимый сахарный диабет характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью, острым возникновением тяжелых симптомов, склонностью к кетозу и необходимостью вводить экзогенный инсулин для поддержания жизни больного. Обычно заболевание начинается, или устанавливается диагноз, в детском возрасте, хотя данная форма может встречаться в любом возрасте. Это наиболее распростра-

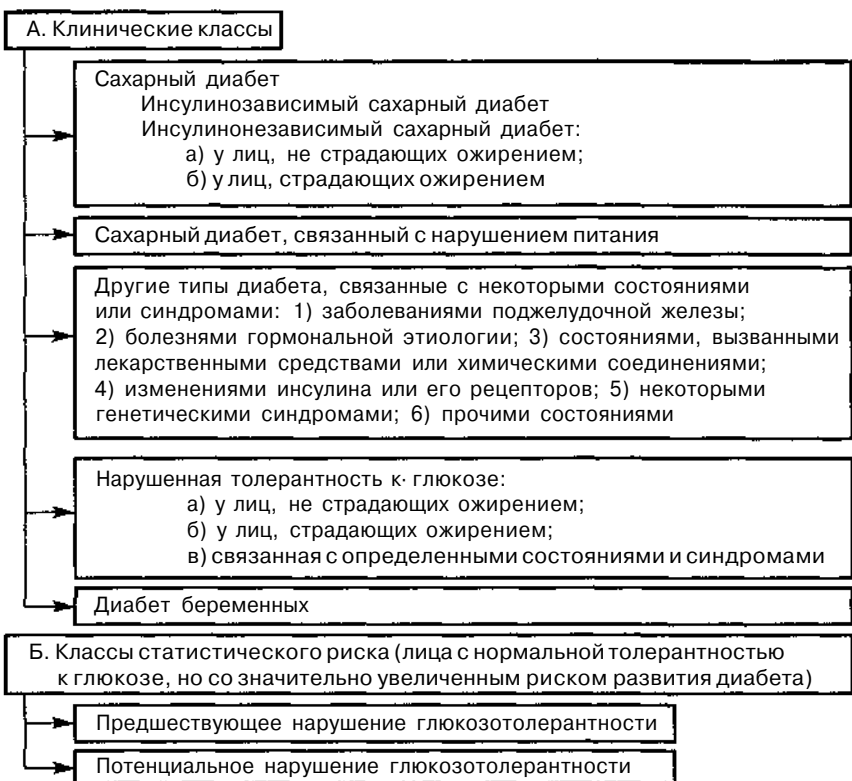


Рис. 107. Классификация сахарного диабета и близких категорий нарушения толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1985)

ненная форма диабета среди детей и молодых лиц в популяциях европейского происхождения.

Понятие «инсулинозависимый сахарный диабет» объединяет заболевания, которые раньше называли ювенильным диабетом, диабетом со склонностью к кетозу, а позднее — диабетом I типа. Однако термин «I тип» применяется также для обозначения конкретного патологического процесса. Поэтому использование этого термина в качестве синонима инсулинозависимого сахарного диабета больше не рекомендуется.

Инсулинонезависимый сахарный диабет часто остается бессимптомным в течение многих лет, и больные обращаются к врачу уже по поводу осложнений диабета, или после случайного обнаружения сахара в моче либо повышенного уровня глюкозы в крови. У больных инсулинонезависимым сахарным диабетом диабетический кетоацидоз спонтанно не развивается, но иногда кома может быть обусловлена крайне высокой гипергликемией и гиперосмолярностью. Однако при тяжелых инфекционных и других заболеваниях или при голодании возможность развития ацидоза и кетоза у больных ИНЗСД сохраняется.

На долю ИНЗСД приходится около 85% всех случаев диабета в развитых странах, а также множество его случаев в развивающихся странах, особенно тех, в которых распространенность этого заболевания высока. ИНЗСД чаще возникает в определенных семьях и с исключительно высокой частотой (до 35% среди всего взрослого населения) встречается в популяциях, изменивших традиционный образ жизни на современный, т.е. среди некоторых групп американских индейцев, жителей островов Тихого океана, австралийских аборигенов и выходцев из Индии. Эта форма диабета у лиц европейского происхождения диагностируется обычно в возрасте старше 40 лет. Однако в популяциях высокого риска, упомянутых выше, ИНЗСД наблюдается и у лиц более молодого возраста.

Частота ИНЗСД в детском возрасте неизвестна. В основе патогенеза ИНЗСД выделяются три главных звена: 1) периферическая инсулинорезистентность; 2) нарушение функции бета-клеток; 3) повышенная выработка глюкозы печенью. Исходя из этого причины ИНЗСД — генетически обусловленные дефекты синтеза инсулина, рецепторов к инсулину, пострецепторных механизмов. В результате синтезируется аномальный инсулин или снижается чувствительность тканей к нему. Бета-клетки поджелудочной железы гиперплазированы, имеется относительная инсулиновая недостаточность. Течение ИНЗСД — длительное, латентное; при манифестации — более легкое, без склонности к кетоацидозу. У детей в связи с более высокой потребностью в инсулине может протекать как ИЗСД, иногда дает длительные ремиссии.

Категория нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) включает тех лиц, у которых результаты глюкозотолерантного теста выходят за рамки нормы, определенной Исследовательской группой ВОЗ в 1985 году. В целом по группе у таких лиц вероятность прогрессирования нарушений повышена, и у многих из них эти нарушения достигают степени, удовлетворяющей критериям сахарного диабета.

ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. Возникает у генетически предрасположенных лиц в результате разрушения бета-клеток поджелудочной железы на фоне определенных иммунологических явлений. Это — исподволь развивающийся процесс, способный длиться несколько лет. На «преддиабетической» стадии развития болезни таких лиц часто, но не всегда, можно выявить по присутствию иммунологических маркеров и по снижению функции бета-клеток поджелудочной железы.

ЭТИОЛОГИЯ. До настоящего времени полностью не выяснена. Большинство авторов указывают, что в развитии ИЗСД ведущее значение имеет сочетание генетических и внешних факторов. Это подтверждается, прежде всего, значительными этническими и географическими различиями в распространенности и частоте ИЗСД. Самые высокие показатели обнаруживаются в северных странах, особенно в Финляндии, в возрастной группе 0—14 лет (35 случаев в год на 100 000 населения), а самые низкие — в Азии (0,5—1,3 случая в год на 100 000 населения); низкие показатели регистрируют обычно и в странах Африки, Северной и Латинской Америки. Следовательно, у негров, индейцев, эскимосов

инсулинозависимый сахарный диабет практически не встречается, что подтверждает его генетическую природу. Считают, что различия средовых и генетических детерминант могут определять разницу в частоте ИЗСД в 20–60 раз.

Наследование возможно как по доминантному, так и по рецессивному типу. В последние годы выдвинута гипотеза о полигенном наследовании инсулинозависимого сахарного диабета.

Данные о существовании генетической предрасположенности были получены в исследованиях на близнецах: обнаружен более высокий показатель конкордантности инсулинозависимого сахарного диабета среди монозиготных близнецов (25–30%), чем среди дизиготных (5–10%).

Кроме того, реальный риск инсулинозависимого сахарного диабета повышен у ближайших родственников больных. Среди белого населения Соединенных Штатов Америки общий показатель риска составляет 0,2–0,4%, тогда как у сибсов пробандов с инсулинозависимым сахарным диабетом он равен 5%.

Известно, что инсулинозависимый сахарный диабет довольно часто бывает у членов одной семьи. На основании обобщенных данных установлено, что инсулинозависимый сахарный диабет развивается как наследственное заболевание у 10–47% больных. Число диагностированных случаев сахарного диабета в семьях, где есть больной диабетом, зависит от длительности наблюдения. За 40 лет от начала наблюдения число выявленных больных диабетом возрастает с 20 до 75%. Если сахарным диабетом больны оба родителя, то риск заболевания у ребенка нередко достигает до 20%. Американские исследователи рассчитали вероятность развития сахарного диабета при наличии больного в семье (табл. 141).

Генетическая предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету определяется в основном генами, локализованными на коротком плече 6-й хромосомы — в тесной близости к главному комплексу гистосовместимости или в его составе, т.е. области расположения генов HLA. Среди лиц европейского происхождения, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, легко выявляемые DR3 и DR4 аллели локуса HLA встречаются с повышенной частотой, причем непропорционально

Таблица 141

Эмпирический риск развития инсулинозависимого сахарного диабета

Родственники с ИЗСД	Риск развития ИЗСД, %
Отец	2,5
Мать	1,5
Оба родителя	15–20
Мать и сестра (брат)	3
Родной брат или сестра	3
Монозиготный близнец	40

чаще наблюдается гетерозиготное носительство DR3/DR4 (у 30% больных инсулинозависимым сахарным диабетом по сравнению всего лишь с 3% в общей популяции). Приблизительно у 95% лиц европейского происхождения, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, обнаруживаются DR3, DR4 или DR3/DR4, тогда как в популяции они встречаются у 40% наблюдавшихся.

Предрасположенность к данному заболеванию связана также с аллелями HLA-DQ, причем такая связь прослеживается среди всех этнических групп. Таким образом, у лиц европейского происхождения специфическая предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету ассоциируется с HLA-DR3, DQW2 и с HLA-DR4, DQWS.

Имеются данные, что ИЗСД развивается в 3 раза чаще у лиц, имеющих лейкоцитарные антигены B8, B15, B18, DR3, DR4, DRw3, DRw4. Наследование HLA-DR3 увеличивает возможность заболевания ИЗСД в 7 раз, HLA-DR4 — в 9 раз, а при сочетании HLA-DR3 и DR4 риск возникновения сахарного диабета повышается в 14 раз (табл. 142).

Таблица 142

Относительный риск развития инсулинозависимого
сахарного диабета вследствие действия
HLA-DR антигенов

HADR	Относительный риск
DR2	0,12
DR3	7,39
DR4	9,25
DR7	0,12
DR3, DR4	14,26

Антиген DR3 более часто встречается у мальчиков, а DR4 — у девочек. У HLA-позитивных больных клиническая картина более выражена, у DR3-позитивных пациентов наблюдаются более частые и длительные ремиссии, они менее склонны к кетоацидозу.

Однако необходимо подчеркнуть, что с некоторыми аллелями главного комплекса гистосовместимости ассоциируется защита от развития инсулинозависимого сахарного диабета. К таким аллелям относятся HLA-DR2 и HLA-DQB1. Эффект защитных аллелей, по-видимому, преобладает над эффектом аллелей предрасположенности.

Предполагают, что наследственный компонент ИЗСД обуславливает либо дефект определенных локусов на коротком плече 6-й хромосомы, приводящий к изменению белков мембран бета-клеток поджелудочной железы, которые становятся менее устойчивыми к повреждающим факторам, либо в происхождении ИЗСД имеет также значение наследственно обусловленный дефект генов, контролирующих иммунный ответ, что обуславливает склонность к аутоиммунным реакциям.

Генетическая предрасположенность реализуется при наличии пускового механизма. Роль провоцирующего фактора могут играть вирусы. Показано, что бета-клетки поджелудочной железы могут избирательно поражаться бета-тропными вирусами. Например, к таковым относятся вирус Коксаки В4, цитомегаловирус, вирус кори, вирус Эпштейна—Барра, вирусы эпидемического паротита, ветряной оспы, гриппа, гепатита. Но *in vitro* проникновение в бета-клетки поджелудочной железы показано только для вируса эпидемического паротита.

Развитие инсулинозависимого сахарного диабета возможно при внутриутробном заражении различными вирусами. В частности, заболевание развивается почти у 20% детей с врожденной краснухой. В данном случае вирусная инфекция, возникающая *in utero*, отделена во времени от первых клинических проявлений диабета.

Способностью инициировать повреждение бета-клеток поджелудочной железы обладают некоторые химические яды. Уже много десятилетий для моделирования деструкции панкреатических бета-клеток используется ряд химических агентов. При этом в опытах с экспериментальными животными наиболее широко применяются аллоксан и стрептозотоцин. Патология, которую они вызывают, очень похожа на инсулинозависимый диабет у детей.

Известная роль в развитии сахарного диабета принадлежит психическим и физическим травмам. По-видимому, психическая травма лишь способствует манифестации скрытого сахарного диабета, т.е. неполноценность инсулярного аппарата проявляется в период повышенных требований к нему, особенно при повторных травмах или стрессовых состояниях.

Сравнительно редкой причиной ИЗСД у детей раннего возраста является врожденная гипоплазия поджелудочной железы со снижением не только инкреторной, но и внешнесекреторной функции.

Возможно, среди факторов окружающей среды играет роль также питание в грудном возрасте и раннем детстве. Потребление белков коровьего молока, особенно в раннем периоде жизни, может повышать предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету.

Несомненно, отражается на состоянии инсулярного аппарата избыточное питание. Пробы с нагрузкой у лиц, систематически перекармливаемых, как правило, выявляют гиперинсулинемическую гликемическую кривую. Мнение, что сахарный диабет чаще встречается у питающихся преимущественно жирами, подтверждают и статистические, и экспериментальные данные: не углеводы, а жиры в избыточном количестве способствуют истощению бета-клеток. Однако избыточное употребление детьми сладостей не может не вести к усилению функции инсулярного аппарата. Для повышенной секреции инсулина при избыточном питании имеет значение и объем принимаемой пищи.

У больных сахарным диабетом матерей нередко рождаются вполне здоровые дети, часто более крупные, чем в норме. Такие дети нормально прибавляют массу тела на 1—2-м году жизни, но затем у них развивается сахарный диабет. Некоторые из таких матерей на 5—6-м месяцах беременности чувствовали себя хорошо и не только сокращали дозу ин-

сулина, но часто совсем отказывались от него. Это создавало большую нагрузку на развивающийся инсулярный аппарат плода и обуславливало его раннее истощение. Следовательно, в особом внимании педиатров нуждаются новорожденные, матери которых страдают сахарным диабетом. Как правило, эти новорожденные отличаются от здоровых детей: масса тела увеличена, щеки круглые, шея короткая, ткани пастозны, на голове — густые волосы. Вместе с тем физическое развитие недостаточное. Масса тела увеличивается главным образом за счет нарастания массы жировой ткани.

Провоцирующими факторами в развитии ИЗСД являются ожирение, гиподинамия, прием препаратов с контринсулярным эффектом, заболевания, сопровождающиеся повышением уровня контринсулярных гормонов: гормона роста (при акромегалии), кортизола (при болезни или синдроме Иценко—Кушинга), тироксина и трийодтиронина (при тиротоксикозе), адреналина и норадреналина (при феохромоцитоме).

ПАТОГЕНЕЗ. В настоящее время общепризнано, что патогенез инсулинозависимого сахарного диабета складывается из генетической предрасположенности к заболеванию и действия нескольких триггерных факторов окружающей среды, способных активировать механизмы, обуславливающих прогрессирующую убыль бета-клеток поджелудочной железы.

Большинство исследователей считают, что ИЗСД развивается в результате аутоиммунного инсулита, приводящего к деструкции бета-клеток и хронической гипергликемии.

В настоящее время в патогенезе инсулинозависимого сахарного диабета можно выделить шесть стадий.

I стадия — воздействие пусковых факторов (бета-цитотропные вирусы, химические агенты и др.) на детей с генетической предрасположенностью, ассоциированной с HLA-потенциальным ИЗСД. В этой стадии под влиянием пусковых факторов происходит интенсивный синтез HLA-антигенов на бета-клетках и на сосудистом эндотелии, клеточная инфильтрация ткани поджелудочной железы активированными макрофагами, Т-лимфоцитами и В-лимфоцитами.

В этой стадии нет ни аутоиммунных, ни биохимических нарушений, характерных для сахарного диабета.

II стадия — избирательное повреждение бета-клеток поджелудочной железы. Это происходит частично в результате непосредственного воздействия пусковых факторов. Возникает неспецифическая воспалительная реакция в результате продукции активированными макрофагами цитокинов, индуцирующих высвобождение свободных радикалов кислорода и окиси азота, которые особенно сильно повреждают бета-клетки.

В III стадии — в результате нарушенного иммунного ответа возникает активный аутоиммунный инсулит, увеличивается количество активированных Т-лимфоцитов и повышается активность В-лимфоцитов, которые активно синтезируют антитела. При этом у 80—90% больных определяются антитела к поверхностному антигену бета-клеток, цитоплазматическим компонентам бета-клеток, белку 64K; наблюдаются также антиинсулиновые антитела.

Исследования антител к цитоплазматическим антигенам островковых клеток, аутоантител к инсулину позволили обнаружить ряд аутоантигенов, против которых направлена реакция. Такие антигены часто, но не всегда, выявляются на ранних этапах развития болезни, еще до постановки клинического диагноза.

Специфическими маркерами разрушения инсулярного аппарата является гетерогенная группа аутоантител к островкам поджелудочной железы. В настоящее время известны цитоплазматические антитела к островкам, неспецифические для бета-клеток; антитела, фиксирующие антитела, которые реагируют с антигеном поверхности островковых клеток; антитела, реагирующие с белком 64К, присутствующим в островках.

Обнаруживается также Т-клеточная реактивность по отношению к глутаматдекарбоксилазе и антитела — к глутаматдекарбоксилазе.

Определенную роль может играть и белок поверхности бета-клеток поджелудочной железы — р69, антитела к которому можно найти в момент диагноза инсулинозависимого сахарного диабета. Вначале эти антитела были обнаружены по их способности взаимодействовать с 17-аминокислотной последовательностью бычьего сывороточного альбумина, что позволило предположить роль белков коровьего молока в качестве средового триггера, инициирующего иммунную атаку на бета-клетки.

В этой стадии первоначально секреция инсулина не нарушена, сохраняется нормогликемия.

В IV стадии в результате деструкции части бета-клеток отмечается снижение секреции инсулина в ответ на введение глюкозы при сохранении нормогликемии натощак (латентный сахарный диабет, нарушенная толерантность к углеводам); диагностируется редко.

V стадия — явный ИЗСД. Клиническая манифестация заболевания развивается остро после гибели 90% бета-клеток; при этом еще сохраняется секреция инсулина.

VI стадия характеризуется полной деструкцией бета-клеток и абсолютной инсулиновой недостаточностью.

В дальнейшем патогенетические механизмы инсулинозависимого сахарного диабета обусловлены дефицитом инсулина. В результате снижаются анаболические и повышаются катаболические процессы, а также увеличивается секреция контринсулярных гормонов (глюкагона, кортизола, гормона роста, катехоламинов).

Дефицит инсулина затрагивает не только углеводный, но и жировой, белковый, электролитный и водный обмены. Дефицит инсулина сказывается на функционировании дыхательной системы, ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек и желудочно-кишечного тракта.

Недостаток инсулина приводит прежде всего к нарушению обмена глюкозы. Уменьшается активность гексокиназы, и снижается транспорт глюкозы в клетки печени, жировой, мышечной ткани, т.е. снижается утилизация глюкозы периферическими тканями — в основном мышечной и жировой. Это в какой-то степени обуславливает развитие гипергликемии, которая дополнительно возрастает также в результате увеличения активности глюкозо-6-фосфатазы и повышения гликогенолиза в

печени и мышцах. В повышении концентрации сахара в крови играет роль и глюконеогенез.

Когда концентрация глюкозы в крови превысит почечный порог, который составляет более 10,2 ммоль/л, начинается глюкозурия и возникает осмотический диурез. Это лежит в основе полиурии — первого симптома диабета. Часто присоединяется тошнота и рвота, которые усугубляют дегидратацию и препятствуют приему пищи и воды.

Потеря воды и электролитов с мочой, не компенсируемая их поступлением в организм, приводит к дегидратации и гемоконцентрации. Это, в свою очередь, вызывает недостаточность периферического кровообращения из-за резкого падения объема циркулирующей крови. Развивается гипотензия, приводящая к снижению почечного кровотока (иногда вплоть до полной анурии). Генерализованная аноксия тканей, способствующая смещению метаболизма в сторону анаэробного гликолиза, обуславливает повышение концентрации молочной кислоты в крови. Спустя некоторое время после возникновения недостаточности периферического кровообращения развивается кома. В отсутствие лечения неизбежно наступает смерть. Описанная последовательность процессов представлена на рисунке 108.

Относительная недостаточность инсулина и снижение уровня утилизации глюкозы жировой тканью организма приводят к значительному «опустошению» жировых депо. В результате может возникать вторичная гипертриглицеридемия, так как в печени из свободных жирных кислот синтезируются липопротеины очень низкой плотности. В печени увеличивается содержание жиров, большую часть которых она, по описанным выше причинам, способна окислять только до стадии ацетил-КоА.

В результате усиленного липолиза (*рис. 109*) накапливаются органические умеренно сильные кислоты (бета-оксимасляная, ацетоуксусная) и ацетон (так называемые кетоновые тела). Развивающаяся кетонемия имеет два основных следствия: 1) она усугубляет метаболический ацидоз — сначала компенсированный, затем декомпенсированный, приводя тем самым к характерному глубокому и быстрому дыханию Куссмауля, которое служит одним из диагностических признаков диабетического ацидоза; 2) когда кетонемия превысит почечный порог реабсорбции кетоновых тел, последние появляются в моче. Их экскреция почками уменьшает содержание в организме связанных оснований, что дополнительно ведет к потере натрия. Это означает ослабление ионного «скелета» внеклеточной жидкости и тем самым — прогрессирующее уменьшение способности организма «удерживать» воду.

Декомпенсированный метаболический ацидоз, дегидратация, потеря электролитов являются причинами расстройства функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы и летального исхода при отсутствии лечения.

Дефицит инсулина и нарушение утилизации глюкозы приводит к снижению синтеза белка (*рис. 110*) и поэтому — к преобладанию его распада, прежде всего — в инсулиночувствительных тканях, особенно мышцах. Этот процесс сопровождается потерей организмом азота, а также выходом K^+ и других внутриклеточных ионов в кровь с последующей экскрецией K^+ с мочой.

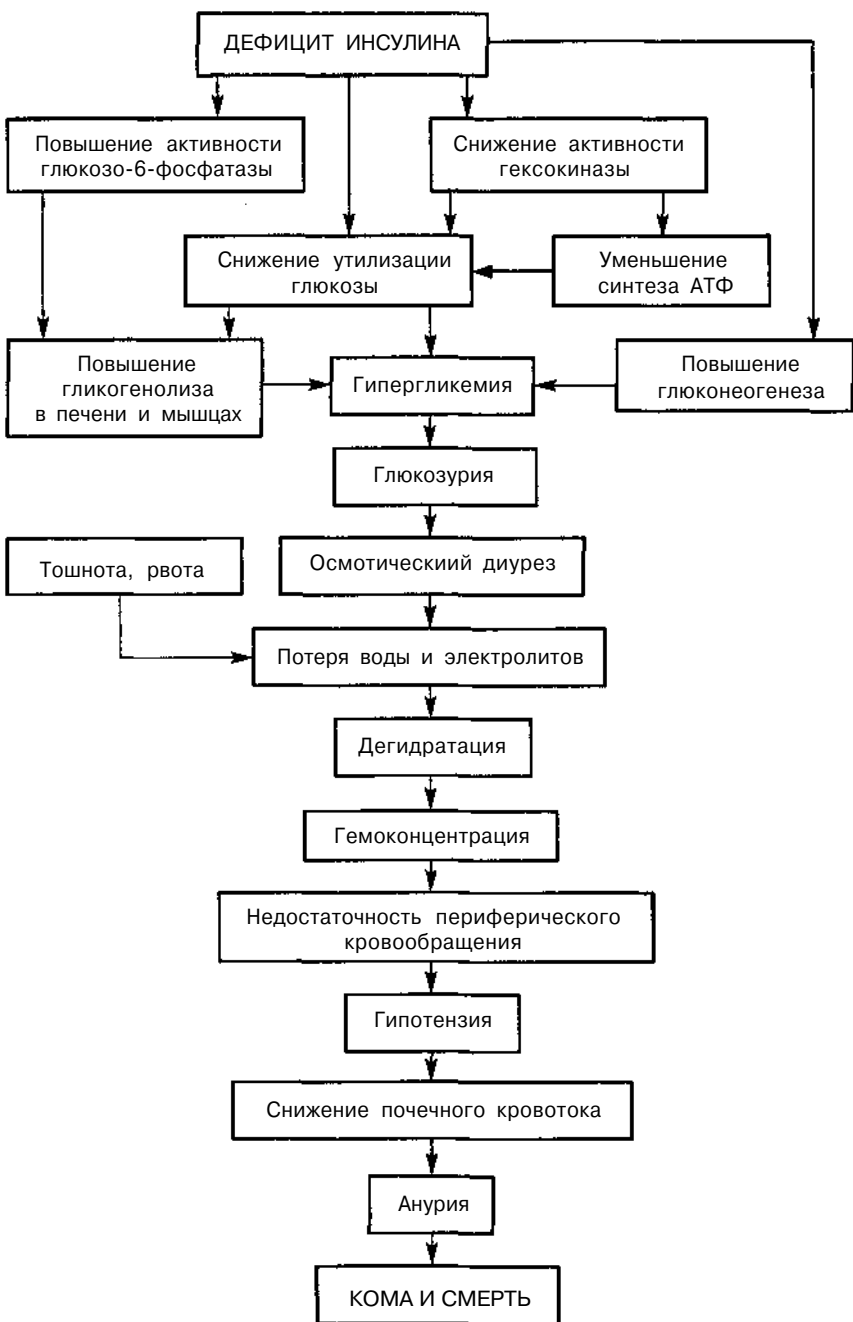


Рис. 108. Влияние дефицита инсулина на углеводный обмен

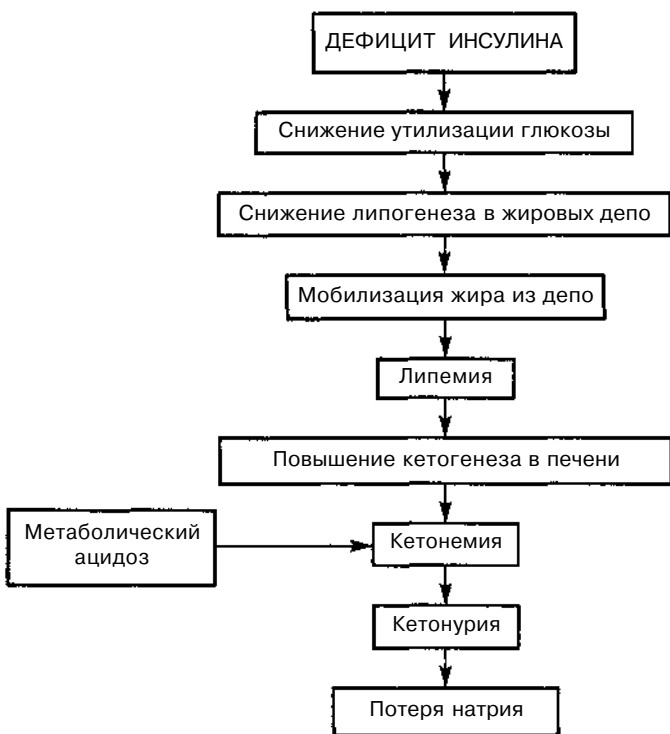


Рис. 109. Влияние дефицита инсулина на жировой обмен

Дефицит инсулина сказывается на функциях клеток не только из-за нарушения обмена белков, но и из-за других эффектов. Например, прогрессирующая потеря воды приводит, в конце концов, к внутриклеточной дегидратации, которая способствует катаболическим процессам и диффузии электролитов во внеклеточную жидкость. Пока продолжается выделение мочи, существует опасность потери организмом K^+ во все более угрожающих количествах.

При сочетании ацидоза и дегидратации содержание 2,3-бисфосфоглицероловой кислоты (2,3-БФГ), которая является аллостерическим модулятором гемоглобина, в эритроцитах падает. Это приводит к повышению сродства гемоглобина к кислороду и уменьшению поступления его в ткани через капиллярные стенки. Таким образом, кислородное снабжение тканей, нарушенное из-за недостаточности периферического кровообращения, еще больше ухудшается. К факторам, регулирующим образование 2,3-БФГ в эритроцитах, относится доступность фосфата. При его дефиците уровень 2,3-БФГ снижается, при избытке — может возрасть.

При объединении всех перечисленных изменений на одной схеме выясняются некоторые существенные моменты (рис. 111). Прежде всего,

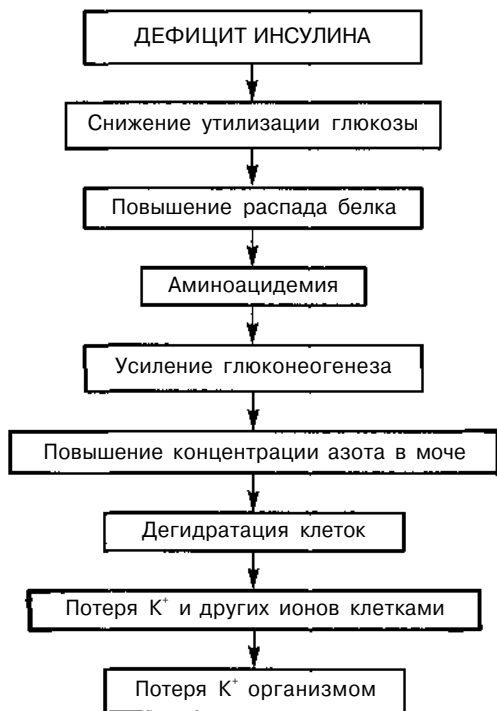


Рис. 10. Влияние дефицита инсулина на белковый обмен

отчетливо видна общая отправная точка возникающих нарушений, которая заключается в снижении утилизации глюкозы периферическими тканями. Во-вторых, наглядно выступают сложные взаимосвязи между углеводным, жировым, белковым, электролитным и водным обменами. Наконец, схема иллюстрирует рассмотренные выше причинно-следственные отношения; она дает некоторые представления о сложности патогенеза данного состояния и показывает, что многие взаимосвязанные нарушения возникают одновременно.

КЛИНИКА. Характеризуется у детей быстрым развитием, обычно в течение нескольких недель. Наиболее ранними признаками манифестного (явного, клинического) процесса являются жажда и полидипсия. Больные за сутки выпивают от 1,5–2 до 5–6 л и более воды. При этом отмечается сухость во рту. Дети несколько раз за ночь встают, чтобы выпить воды.

Характерными также являются частое (поллакиурия) и обильное (полиурия) мочеиспускание. Количество выделенной за сутки мочи достигает 3–6 л и более. У детей младшего возраста появляется дневной и ночной энурез. Моча бесцветная, с высокой относительной плотностью за счет глюкозурии, оставляет на белье «крахмальные» пятна.

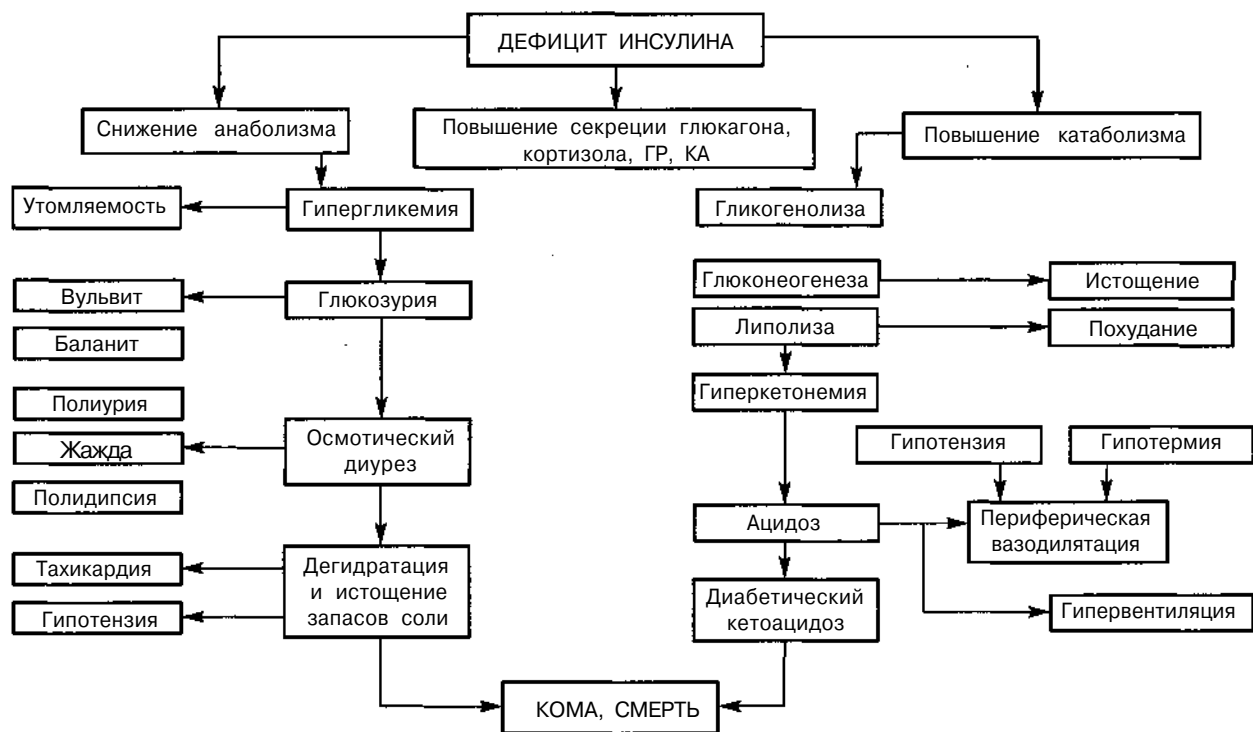


Рис. 111. Патофизиологическая основа симптомов и признаков инсулинозависимого сахарного диабета у детей

У большинства детей отмечается повышенная утомляемость, нарастающая слабость, снижение физической и умственной работоспособности.

В клинической картине сахарного диабета весьма часто встречаются изменения вкусового анализатора, ощущение сухости во рту, снижение и извращение вкусовой чувствительности. Эти изменения часто бывают первыми симптомами заболевания.

На начальном этапе сахарного диабета у детей нередко выражена полифагия. Она проявляется как в значительном повышении аппетита, так и в увеличении объема принимаемой пищи. Заболевшие дети проявляют большое нетерпение перед едой. Аппетит снижается лишь при значительной декомпенсации сахарного диабета и быстро развивающемся кетоацидозе: в прекоматозном состоянии больные отказываются от пищи.

Очень характерным симптомом является похудение со снижением массы тела за короткий срок на 5—10 кг. Подкожный жировой слой истончается, наступают атрофические изменения в скелетных мышцах.

Снижение иммунитета и нарастающая дегидратация вызывают сухость кожи и слизистых оболочек, присоединение грибковых и гнойничковых поражений. Для детей младшего возраста типичны опрелости в области промежности, внутренней поверхности бедер, ягодиц. У девочек всегда отмечаются более или менее выраженные симптомы вульвита.

Часто увеличена и умеренно болезненна печень, поскольку происходит ее жировая инфильтрация.

Иногда могут появляться ксантомы (небольшие уплотненные узелки желтого цвета) в области ладоней и стоп.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) в 90% случаев (гораздо реже — гиперосмолярная или лактатацидотическая комы) является финалом обменных нарушений при ИЗСД. Не менее чем у 1/3 больных ИЗСД диагностируется в состоянии ДКА, но любой вариант комы может развиваться в последующем при нарушении режима инсулинотерапии и диеты.

От появления первых симптомов манифестного сахарного диабета до развития кетоацидоза у детей школьного возраста проходит обычно 2—4 недели, у детей раннего возраста — от нескольких часов до нескольких дней.

Клиника I стадии ДКА (кетоза) проявляется симптомами токсического глоссита, гастрита, энтерита. На фоне усиливающегося экзикоза, полиурии, жажды появляются схваткообразные боли в животе, локализующиеся вокруг пупка, реже — в правом подреберье, тошнота, снижается аппетит, рвота 1—2 раза в день, может быть жидкий стул. Слизистая рта яркая, язык сухой, с участками белого налета, трещины в углах рта. Выдыхаемый воздух имеет запах прелых фруктов. На щеках в области скуловых дуг — румянец (диабетический рубез). Больные жалуются на слабость, головокружение, головную боль, нарушение зрения.

Переход ДКА во II стадию — прекома — связан с истощением щелочного резерва крови, декомпенсацией метаболического ацидоза, нарастанием дегидратации. Появляется шумное токсическое дыхание (ды-

хание Куссмауля) вследствие раздражения дыхательного центра избытком ионов водорода. Нарастает абдоминальный синдром (псевдоперитонит), обусловленный развитием эрозивного гастроэнтерита. Боли в животе становятся постоянными, живот запавший, мышцы передней брюшной стенки напряжены, отмечаются положительные симптомы раздражения брюшины. Рвота становится неукротимой, рвотные массы имеют кислый запах, наблюдается примесь крови (рвота «кофейной гущей»). Стула нет. Кожа сухая, дряблая, бледная, с сероватым оттенком, акроцианоз, периоральный цианоз. Слизистая рта, губ, язык сухие, покрыты коричневым налетом, с трещинами. Тахикардия, тоны сердца ослаблены, АД снижено. В межлопаточных областях могут выслушиваться сухие хрипы. Сознание сопорозное.

III стадия ДКА — диабетическая кетоацидотическая кома, характеризуется отсутствием сознания, постепенным угнетением рефлексов, снижением диуреза вплоть до анурии, прекращением рвоты, нарастанием гемодинамических расстройств.

Лабораторные показатели при диабетическом кетоацидозе представлены в таблице 143.

ОСЛОЖНЕНИЯ. У детей могут быть ранние (диабетическая кома, гипогликемия и др.) и поздние, связанные с длительным течением заболевания.

Диабетическая кома. Развивается в результате глубоких нарушений обмена углеводов и жиров, из-за недостатка в организме инсулина; возникает у больных сахарным диабетом при отсутствии терапии инсулином, при недостаточном его введении или нарушении режима питания. Коме предшествует прекоматозное состояние с развитием предвестников: потеря аппетита, общая слабость, вялость, сонливость, головная боль, рвота, полиурия, жажда.

Клинические проявления. Резкая заторможенность или отсутствие сознания, сухость кожных покровов и слизистых оболочек, понижение сухожильных рефлексов, нарушение дыхания по типу Куссмауля, частый слабый пульс, низкое АД, клонические судороги, запах ацетона изо рта. В крови определяют повышенное содержание глюкозы (16—35 ммоль/л), повышенен удельный вес мочи, в моче — сахар, ацетон.

Неотложные мероприятия

1. Замещение потери жидкости и электролитов, а также восстановление объема циркулирующей крови. Внутривенно вводят физиологический раствор (10—20 мл на 1 кг за 2 часа) или раствора Рингера (150—300 мл) в зависимости от возраста, затем переходят на капельное внутривенное введение растворов в соответствии с суточной потребностью в жидкости. Суточный объем жидкости для инфузии на 2/3 состоит из 5%-го раствора глюкозы, а также 100—150 мл плазмы.

2. Заместительная терапия инсулином. При легкой форме кетоацидоза показано подкожное введение инсулина короткого действия. Инсулин дозируют с учетом гипергликемии: для детей раннего возраста — 5—10 ЕД, дошкольного — 15—20 ЕД, школьного — 25—30 ЕД.

Лабораторные показатели при диабетическом кетоацидозе

Показатели	Здоровые дети 1—14 лет	Стадия диабетического кетоацидоза		
		I	II	III
Глюкоза крови (ммоль/л):				
натошак	3,3-5,5	11-20	20 ^ 0	20-40*
через 1 час после еды	До 8,5			
Глюкоза мочи (ммоль/л)	До 1,1	Более 110	Более 110	Более 110*
(%)	До 0,02	Более 2	Более 2	Более 2
Кетоновые тела в сыворотке (ммоль/л)	До 1,75	1,7—5,2	5,2-17	5,2-17*
Кетоновые тела в моче	Нет	+++	++++	
Гемоглобин	110—140	Нормальный или повышен	Повышен	Повышен
Гематокрит	0,31—0,47	Умеренно повышен	Повышен	Повышен
Калий сыворотки (ммоль/л)	4,0-5,5	Нормальный или повышен	Снижен или нормальный	Снижен
Калий эритроци- тов (ммоль/л)	80—100	Снижен	Снижен	Снижен
Натрий сыворотки	135—145	Нормальный или повышен	Нормальный или снижен	Чаще снижен
Натрий эритро- цитов (ммоль/л)	12-25	Нормальный или снижен	Снижен	Снижен
Мочевина в кро- ви (ммоль/л)	4,2-7,5	Нормальный	Умеренно повышен	Повышен
Осмолярность сыворотки (мосм/л)	310	310-320	310—320	310—320
pH	7,38—7,45	Не ниже 7,3	7,3—7,1	Ниже 7,1
BE (ммоль/л)	0 ± 2	До -10	Более -10	Более -20

* Может снизиться до нормы в терминальном состоянии

При отсутствии эффекта, а также при более тяжелом течении кетоацидоза самое надежное — постоянное внутривенное введение инсулина короткого действия. Стартовая доза составляет 0,1 ЕД инсулина на 1 кг массы тела, а затем вводят инсулин капельно — по 0,1 ЕД на 1 кг в час до снижения уровня сахара в крови и моче, исчезновения ацетона в моче и восстановления сознания. Перед каждым введением инсулина необходим контроль сахара в крови и ацетона в моче.

3. После двухчасового вливания физиологического раствора в последующем достаточно назначение 0,5Н натрия хлорида с добавлением 5—10% декстрозы для поддержания уровня глюкозы в пределах 11 — 12 ммоль/л.

4. После восстановления диуреза при уровне сывороточного калия ниже 5 мэкв/л следует начать осторожное замещение калия с использованием 40 мэкв/л раствора калия хлорида.

5. Коррекция ацидоза применением гидрокарбоната натрия спорна. Быстрое введение гидрокарбоната противопоказано, поскольку оно может вызвать ухудшение неврологического статуса и снижение рН спинномозговой жидкости.

При тяжелом диабетическом кетоацидозе ($\text{pH} < 7,1$) для частичной коррекции ацидоза можно назначить на 4 часа вливание 4%-го раствора натрия гидрокарбоната (3—4 мл/кг), дополнительно — промывание желудка и очистительную клизму с введением 50—100 мл 1%-го раствора гидрокарбоната натрия.

6. Для улучшения окислительных процессов в инфузионную среду добавляют кокарбоксилазу, аскорбиновую кислоту в возрастных дозах, а также сосудистые аналептики и сердечные гликозиды (коргликон, строфантин).

Гипогликемическая кома. Возникает в результате резкого снижения сахара в крови (ниже 3 ммоль/л) при передозировке инсулина или недостаточном введении углеводов при лечении инсулином.

Клинические проявления. Постоянной зависимости между уровнем глюкозы в крови и развитием или выраженностью гипогликемии нет. К предвестникам гипогликемической комы относят слабость, беспокойство, дрожание рук и ног, усиленную потливость, появление чувства голода. Однако иногда она может развиваться внезапно. Ребенок бледнеет и довольно быстро теряет сознание, нередко тонические и клонические судороги, одно- или двусторонний симптом Бабинского, тризм челюстей. Сухожильные рефлексы живые, мышечный тонус высокий. Лицо маскообразное, движения медленные, вялые. Дыхание поверхностное, учащенное. АД лабильно. Пульс аритмичен, учащен. Запах ацетона изо рта отсутствует. Решающим в дифференциальной диагностике является определение сахара в крови, так как иногда в первые минуты очень трудно различить диабетическую и гипогликемическую кому. Сахар и ацетон в моче не определяются.

Неотложные мероприятия. Должны быть направлены на поддержание гликемии выше 5,6 ммоль/л.

В прекоматозном состоянии (если глотательный рефлекс не нарушен) дают внутрь 100 мл сладкого чая или 2—3 куска сахара.

При коме или появлении судорог показано внутримышечное введение 1 мг глюкагона и внутривенное введение 20—40 мл 20% или 40%-го раствора глюкозы.

При затянувшейся коме после струйного введения раствора глюкозы рекомендуется капельное введение 10%-го раствора по 20 капель в 1 мин.

Показано внутривенное введение гидрокортизона по 10—15 мг на 1 кг. При судорогах назначают 20%-й оксибутират натрия внутривенно по 100 мг на 1 кг массы тела.

Дифференциальная диагностика диабетической и гипогликемической комы представлена в таблице 144.

Гипергликемическая гиперосмолярная кома. Возникает у больных сахарным диабетом в результате значительного повышения осмолярности крови (внеклеточная гиперосмолярность); обусловлена гипергликемией, гипернатриемией и дегидратацией тканей, при нормальном содержании в крови ацетона. Гиперосмолярная кома развивается в течение 5—10 дней. Основная причина — инсулиновая недостаточность. Ее появлению способствуют недостаточная компенсация сахарного диабета, нарушение диеты (избыточное употребление углеводов), присоединение интеркуррентных заболеваний (пневмония, пиелонефрит), диспептические расстройства (рвота, понос), хирургические вмешательства, травмы, прием лекарств (диуретиков, глюкокортикоидов).

Гиперосмолярная кома встречается значительно реже гиперкетонемической; в детском возрасте она бывает очень редко.

Клинические проявления. Выраженная гипергликемия (от 44 до 133 ммоль/л), жажда, полидипсия, полиурия, дегидратация, заторможенность сознания, различные неврологические нарушения. Наблюдаются генерализованные клонико-тонические судороги, центральная гипертермия, положительный синдром Бабинского, нистагм, афазия, гемипарез.

Признаками дегидратации при гиперосмолярной коме являются снижение тургора кожи и тонуса глазных яблок, тахикардия, артериальная гипотензия. Нередко развиваются олигурия и азотемия. Повышена склонность к гемокоагуляционным нарушениям, особенно к ДВС-синдрому.

Неотложные мероприятия. На догоспитальном этапе вводят внутривенно капельно изотонический раствор натрия хлорида, при этом восполняют 50% дефицита жидкости в течение первых 12 ч, а оставшийся объем — за следующие 24 ч. Для предотвращения гипокалиемии добавляют раствор калия хлорида (2—3 ммоль/кг, т.е. 2—3 мл на 1 кг массы тела 7,5%-го раствора смешивают с инфузионным).

Введение инсулина начинают после того, как началась дегидратация, во избежание гиповолемии и коллапса. Обычно инсулин назначают внутривенно через 2 ч после начала лечения растворами. Поскольку имеются указания на то, что при гиперосмолярной коме больные высокочувствительны к инсулину, то целесообразно сначала вводить малые дозы инсулина. Как правило, доза инсулина составляет 0,05 ЕД на 1 кг в час.

Не следует вводить раствор натрия гидрокарбоната.

Дифференциальная диагностика диабетической и гипогликемической комы

Показатели	Кома	
	диабетическая	гипогликемическая
Причины		
Доза инсулина	Недостаточная	Избыточная
Питание	Нарушение режима питания (злоупотребление жирами)	Недостаточное (после введения инсулина)
Прочие	Интеркуррентное заболевание	Лабильное течение диабета: рвота, понос, улучшение состояния (компенсация)
Развитие	Продромальное	Быстрое и внезапное
Угасание сознания	Постепенное	Быстрое и полное
Симптомы	Сухость кожи, обезвоживание, цианоз кожи и слизистых оболочек	Бледность и потливость
Язык	Сухой	Влажный
Мышцы	Гипотония	Ригидность, тризм жевательных мышц
Судороги	Нет	Есть, симптом Бабинского
Тонус глазных яблок	Понижен	Нормальный
Дыхание	Куссмауля	Нормальное
Пульс	Частый, плохого наполнения	Тахикардия, иногда брадикардия
Аппетит	Отсутствие аппетита, тошнота, рвота	В начале развития гипогликемии
Абдоминальный синдром	Иногда	Не бывает
Температура тела	Ниже нормы	Чаще нормальная
Периферическая кровь	Часто гематоренальный синдром	Нормальная
Запах ацетона в выдыхаемом воздухе	Имеется	Нет
Ацетонурия и гликозурия	Имеется	Нет
Гипергликемия	Имеется	Сахар крови понижен или нормален (но может быть повышенный)
Резервная щелочность крови	Падение	Нормальная
Гиперкетонемия	Имеется	Нет

Гиперлактацидемическая (молочнокислая) кома — тяжелое осложнение сахарного диабета, развивающееся вследствие метаболического ацидоза, обусловленного накоплением в организме молочной кислоты. Ее развитие связывают с гипоксией и усилением анаэробного гликолиза, ведущего к накоплению молочной кислоты. Течение тяжелое, летальность превышает 50%. У детей встречается очень редко.

Клинические проявления. Все клинические симптомы обусловлены нарушением кислотно-основного равновесия. Коматозное состояние развивается остро, в течение нескольких часов. Рано возникают ацидотическое дыхание (типа Куссмауля), тошнота, рвота; нарастают симптомы дегидратации, больной теряет сознание. Отмечается олигурия. Запаха ацетона в выдыхаемом воздухе не ощущается. Выраженной гипергликемии, гиперкетонемии и кетонурии, как правило, не бывает. Содержание бикарбонатов, резервная щелочность и pH крови понижены. Значительно повышена концентрация молочной кислоты в крови (в норме — 0,62—1,3 ммоль/л) и коэффициент лактат/пируват (норма — 12/1).

Неотложные мероприятия. Лечебные мероприятия должны быть направлены на устранение резко выраженного ацидоза. Необходимо внутривенное капельное введение щелочных растворов под контролем pH крови (4%-й раствор гидрокарбоната натрия) наряду с инсулинотерапией и регидратацией. С целью ликвидации гипоксии показана оксигенотерапия, для стимуляции превращения лактата в пируват внутривенно вводят 1%-й раствор метиленового синего (2,5 мг/кг).

Дифференцированный подход к терапии коматозных состояний представлен в таблице 145.

Среди поздних осложнений течения инсулинозависимого сахарного диабета у детей встречается жировая инфильтрация печени, диабетическая микроангиопатия и ретинопатия.

Жировая инфильтрация печени (жировой гепатоз). Развивается вследствие истощения запасов гликогена и избыточного поступления свободных жирных кислот, нейтрального жира в гепатоциты. Печень увеличена, плотная, может быть болезненной из-за растяжения капсулы и нарушения оттока желчи. В крови повышен уровень холестерина, липидов, СЖК. В лечении ведущее значение имеет рациональная инсулинотерапия, приводящая к нормализации жирового и углеводного обмена. В диете содержание жира снижается на 30—50% за счет тугоплавких животных жиров; повышается количество углеводов. Дополнительно назначают гепатотрофические препараты в возрастных дозах (легалон, ЛИВ-52, карсил, эссенциале форте и др.), витамины В₁, В₆, В₁₂, липоевую кислоту, желчегонные, ФТЛ. Лечение проводят длительно, курсами по 1—1,5 месяца.

Диабетическая микроангиопатия (ДМА). Наиболее тяжелое осложнение сахарного диабета. Это — генерализованное поражение мелких сосудов, выражающееся в утолщении базальной мембраны капилляров, затем в гиалинозе сосудистой стенки с нарушением кровоснабжения и функций органов.

ДМА развивается вследствие: 1) нарушения реологических свойств крови (гиперлипидемия; изменение белкового спектра плазмы, появление аномальных белков, например, гликозилированных белков; повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, эритроцитов); 2) повреждения сосудистой стенки (гипергликемия, избыток катехоламинов и глюкокортикоидов, гипоксия, циркулирующие иммунные комплексы). Наслед-

Принципы неотложной терапии коматозного состояния при сахарном диабете у детей

Жидкости и препараты	Гиперкетонемическая кома	Гиперосмолярная кома	Гиперлактацидемическая кома	Гипогликемическая кома
Объем жидкости в сутки внутривенно капельно	10% массы тела	20% массы тела	10% массы тела	Вводить только при наличии кетоацидоза
Состав жидкости	Изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера, 5%-й раствор глюкозы — 1:1:1 в первые 6 ч, раствор Рингера, 5%-й раствор глюкозы — 1:1 в следующие 6 ч, раствор Рингера, 5%-й раствор глюкозы — 1:2 (1:3) в следующие 12 ч	Гипотонические растворы хлорида натрия 0,45%-го, 2-3%-е растворы глюкозы на дистиллированной воде — 2:1	Изотонический раствор хлорида натрия и 5%-й раствор глюкозы — 1:1	Внутривенно струйно 20% или 40%-й раствор глюкозы 20—30 мл; при необходимости повторно или капельно 10—15%-е растворы глюкозы
Инсулин	Внутривенно 0,3—0,7 ЕД на 1 кг в первые 6 ч, затем 0,4-0,5 ЕД на 1 кг в следующие 18 ч лечения	Внутривенно до 1 ЕД на 1 кг в первые 6 ч лечения	Внутривенно до 0,5 ЕД на 1 кг в первые 6 ч лечения	Не вводить
Бикарбонат натрия	Внутривенно капельно, 0,2 г на 1 кг или 5 мл на 1 кг 4%-го раствора	Не вводить	Внутривенно капельно 0,4 г на 1 кг или 10 мл на 1 кг 4%-го раствора	Не вводить
Раствор хлорида калия, панангин		Через 4—6 ч от начала лечения — 2 ммоль на 1 кг		Не вводить
Плазма, другие солевые растворы (гемодез)	10 мл на 1 кг через 6—8 ч лечения	Не вводить	10 мл на 1 кг через 6—8 ч лечения	Не вводить

Жидкости и препараты	Гиперкетонеми- ческая кома	Гиперосмоляр- ная кома	Гиперлактаци- демическая кома	Гипогликеми- ческая кома
Кислород	Показан	Показан	Показан	Не показан
Унитиол	5 мг на 1 кг через 4—6 ч от начала лечения	Через 4—6 ч от начала ле- чения	Через 4—6 ч от начала ле- чения	Не вводить
Сердечные гликозиды	Показаны	Показаны	Показаны	Не вводить
АТФ (1%-я натриевая соль)	Показан	Показан	Показан	Не вводить
Гепарин (100— 150 ЕД на 1 кг)	Показан	Показан	Показан	Не вводить
1%-й рас- твор метиле- нового синего внутривенно	Не показан	Не показан	5 мг на 1 кг	Не показан
Адреналин	Не показан	Не показан	Не показан	По показаниям

ственная предрасположенность сказывается преимущественным поражением того или иного органа и скоростью прогрессирования ДМА. ДМА имеются уже в момент манифестации сахарного диабета или раньше; могут быть обнаружены при биопсии (латентная стадия). Функциональная стадия клинически не проявляется, определяется при инструментальном обследовании: капилляроскопии, термоскопии, офтальмоскопии. Органическая фаза ДМА характеризуется поражением соответствующих органов. Диабетическая нефропатия приводит к хронической почечной недостаточности, ретинопатия заканчивается отслойкой сетчатки и слепотой. Для ангиопатии нижних конечностей характерны трофические язвы, поражения суставов и связок стопы («диабетическая стопа»). Диабетическая артропатия, энтеропатия, полинейропатия, энцефалопатия и другие нарушения становятся причиной инвалидизации больных сахарным диабетом.

Диабетическая макроангиопатия при ИЗСД выражается в уплотнении стенок крупных сосудов, избыточном отложении солей кальция в них. Клинически у детей и подростков не выявляется.

Начальные стадии ДМА обратимы. При хорошем контроле сахарного диабета, максимально возможной компенсации метаболических нарушений функциональные изменения могут определяться лишь через 15—20 лет от начала диабета. При плохой компенсации они обнаруживаются

уже через 2—5 лет. Поэтому в лечении и профилактике микроангиопатий важное значение имеет постоянный контроль сахарного диабета, применение высокоочищенных или человеческих инсулинов, вводимых преимущественно методом физиологической инсулинотерапии.

Дополнительное значение имеет использование ангиопротекторов (трентал, ангинин, продектин), ингибиторов альдозоредуктазы (НИУК), липотропных, антиоксидантов (витамин Е), витаминов В, РР и др. Все указанные препараты применяют курсами от 1,5—3 до 6—12 месяцев, только у больных с компенсированным сахарным диабетом.

ЛЕЧЕНИЕ. В настоящее время в комплексном лечении детей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, важнейшими факторами являются правильное питание, инсулинотерапия и соблюдение определенного гигиенического режима, физическая нагрузка, правильное понимание родителями своих задач.

Родители ребенка, больного сахарным диабетом, должны быть хорошо знакомы с клинической картиной заболевания, возможными осложнениями, методами лечения и обследования. Об этом им сообщает врач стационара, куда госпитализируют ребенка, а дальнейшие инструкции они получают при диспансерном наблюдении в поликлинике. Родители должны быть также хорошо знакомы с режимом питания, принципом составления меню, уметь вносить в диету изменения в период кетоацидоза и гипогликемических состояний. Необходимо научить их рассчитывать сахарную ценность пищи и допустимую потерю сахара с мочой.

Родители должны уметь ориентировочно определять содержание глюкозы в крови диагностическими полосками «Декстронал» (Германия), «Декстростикс» (Великобритания), а также в моче диагностическими полосками «Глюкотест», «Клинистикс», «Лобстикс» и др. Для быстрого определения кетоновых тел в моче применяют диагностические бумажки «Кетостикс» и «Лобстикс».

Диетотерапия. Данные литературы позволяют признать бесспорным принцип полноценного питания детей, больных сахарным диабетом. Диета является основным и обязательным видом терапии для всех клинических форм сахарного диабета.

При нарушенной толерантности к глюкозе можно компенсировать состояние больного только одной диетотерапией: ребенок должен получать физиологическое питание, соответствующее возрасту, но с полным исключением легкоусвояемых углеводов (сахар, сладости, сладкие фрукты). Общее количество углеводов и жиров умеренно ограничивают, но для сохранения энергетической ценности рациона соответственно увеличивают количество белков.

У детей с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе необходимо нормализовать массу тела. Им назначают диету пониженной энергетической ценности, ограничивая жиры и углеводы путем полного исключения из меню сахара, сладостей, кондитерских изделий, пшеничного хлеба, манной крупы, макарон. Такая диета приводит к компенсации углеводного обмена без применения инсулина.

В диете для больных сахарным диабетом детей необходимо предусмотреть такое количество белков, жиров и углеводов, которое обеспечит правильное физическое развитие. Диета должна обеспечивать и поддерживать свойственный растущему организму положительный азотистый баланс, иммунную реактивность организма, обеспечивать его витаминами. Необходимо максимально приблизить количество основных пищевых ингредиентов к физиологическим нормам при строгом учете возраста, длины и массы тела ребенка и клинической формы заболевания.

Диета при сахарном диабете должна быть физиологической по калорийности, содержанию белков, жира, углеводов, витаминов, минеральных веществ (*табл. 146*).

Особенностью диеты является исключение легкоусвояемых углеводов (сахар, мед, конфеты, пшеничная мука, манная и рисовая крупы, крахмал, виноград, бананы, хурма). Указанные продукты заменяют углеводами, содержащими большое количество клетчатки, которая замедляет всасывание глюкозы (ржаная мука, пшеничная мука с добавлением отрубей, гречневая, пшенная, перловая, овсяная крупы, картофель, овощи, фрукты, ягоды).

Необходимым условием диетотерапии является фиксированное по времени и количеству распределение углеводов в течение суток в зависимости от получаемого инсулина. По возможности учитываются индивидуальные привычки и особенности питания в семье. Так, при проведении традиционной и интенсивной инсулинотерапии при 1–2-кратном введении инсулина пролонгированного действия больной получает уг-

Таблица 146

Суточная потребность детей, больных сахарным диабетом,
в основных пищевых веществах (г), сахарная
и энергетическая ценность пищи (ккал)

Возраст, годы	Белки		Жиры		Углеводы	Сахарная ценность	Энерге- тическая ценность
	Всего	Из них животного проис- хождения	Всего	Из них расти- тельного происхож- дения			
1—3	53	37	37	9	159	185,9	1142
4—6	68	44	47,6	12	204	238	1467
7 - 10	79	47	55	14	237	276,5	1703
11—13 мальчики	93	65	65	16	279	325,5	2004
11—13 девочки	85	51	59,5	15	255	297,5	1832
14-17 юноши	100	60	70	17,5	300	350	2155
14-17 девушки	90	54	63	16	270	315	1940

леводы в определенных количествах через 1 час после инъекции, каждые 2—3 ч в течение 12 ч (периода максимального действия инсулина). Использование инсулина короткого действия предполагает назначение углеводов через 20—30 мин после введения инсулина.

«Физиологическая» инсулинотерапия позволяет менять часы приема пищи и количество углеводов, меняя дозы инсулина в зависимости от показателей гликемии, аппетита, условий и пр. 1,3 ЕД инсулина вводят на 12,0 г углеводов (1 хлебная единица). 12,0 г углеводов повышают уровень глюкозы в крови на 2,8 ммоль/л. Для упрощения расчетов можно пользоваться условным понятием «хлебная единица» и таблицей замены углеводов (табл. 147).

При отсутствии осложнений больной получает диету с физиологическим содержанием белка и жиров.

Количество белка в питании обычно должно соответствовать возрастной норме. В связи со значительной ролью белка как основного фактора, обеспечивающего пластические процессы, а также с учетом его липотропных свойств допустимо несколько увеличить его количество, особенно для детей старшего школьного возраста (в пределах 10% возрастной нормы путем дополнительного введения белковых продуктов животного происхождения, содержащих незаменимые аминокислоты). Белки животного происхождения в питании ребенка раннего возраста могут составлять 90% общего количества белка и более, а в последую-

Таблица 147

Эквивалентная замена продуктов по углеводам (г)

Продукт	Количество углеводов
25 г ржаного хлеба (1 хлебная единица) содержит углеводов и соответствует:	12,0
Крупы гречневая, пшенная, овсяная, перловая	20,0
Крупы рисовая, пшеничная	15,0
Картофель	60,0
Пшеничный хлеб с 10% отрубей	25,0
Макаронные изделия	15,0
Морковь	175,0
Свекла	120,0
Зеленый горошек	170,0
Яблоки, крыжовник	100,0
Клубника, смородина, земляника	150,0
Апельсины, брусника, черника, малина	130,0
Абрикосы, персики, груши, дыни, сливы	80,0
Арбуз, вишня, черешня, мандарины	50,0
Молоко	250,0

шем их количество может быть уменьшено до 50—60%. В рацион рекомендуют включать молоко, творог, нежирное мясо, рыбу, яйца.

У детей при сахарном диабете рано появляются изменения печени (жировая инфильтрация) и выражена склонность к кетозу. Все это требует ограничить количество жира на 25% относительно возрастной физиологической нормы. Его будет совершенно достаточно для поддержания иммунитета и сохранения необходимого уровня жирных кислот, витаминов и фосфолипидов. Особенно большое значение имеет качество жира. Очень важно правильно сочетать животные и растительные жиры; последние в зависимости от возраста ребенка должны составлять от 5 до 25% общего количества жиров.

Как известно, в общепринятом рационе питания здоровых детей соотношение белков, жиров и углеводов составляет 1:1,4, а в диете детей, больных сахарным диабетом, оно должно быть 1:0,8:3.

Необходимо подчеркнуть, что больной сахарным диабетом ребенок должен получать питание строго в рамках рекомендованной ему диеты с определенным количеством белков, жиров и углеводов (отклонения не должны превышать 5—10 г), с постоянной сахарной ценностью пищи. Лечащие врачи должны учитывать это положение и добиваться выполнения указанных правил родителями.

При тяжелых формах сахарного диабета, протекающих лабильно, с частыми гиперкетонемией и ацетонурией, увеличением печени, необходимо корректировать рацион: общее количество жиров ограничивают и отдают предпочтение наиболее легкоусвояемым — сливочному и растительному маслу.

Для профилактики и лечения ранних изменений по типу жировой инфильтрации печени рекомендуют продукты, содержащие липотропные вещества. Липотропные факторы способствуют образованию фосфолипидов и обеспечивают тем самым удаление жиров из печени. Липотропное действие оказывают творог, овсяные крупы и мука, треска, нежирные сорта баранины. Все эти продукты должны занять прочное место в диете ребенка, больного сахарным диабетом, Усиленный распад высших жирных кислот в печени при ее жировой инфильтрации, избыточное образование и накопление в крови кетоновых тел приводят к кетоацидозу, и в конечном счете — к диабетической коме. Таким детям приходится значительно ограничивать количество жиров и вводить в рацион липотропные пищевые факторы. При выраженном кетозе рекомендуют почти полностью исключить из пищи жиры. Больной получает лишь жиры, входящие в состав пищевых продуктов (молоко, мясо и т.д.). Масло употребляют только для кулинарной обработки продуктов. Энергетическую ценность питания обеспечивают углеводами. Для ликвидации кетоацидоза обычно назначают мед (по одной чайной ложке 3—4 раза в день) на весь период лечения до полного устранения кетоацидоза. Его основным углевод — фруктоза — хорошо усваивается печеночными клетками. Мед вообще заслуживает большего внимания врачей, и его назначение детям, особенно в период кетоацидоза, представляется вполне оправданным и полезным.

У

Необходимо учитывать, что резкое ограничение количества жиров может вызвать дефицит жирорастворимых витаминов, которые следует вводить дополнительно в достаточных количествах. Иными словами, при выраженном кетоацидозе больному назначают широкую углеводную диету, включают в нее мед, резко ограничивают жиры и дополнительно назначают витамины.

При передозировке инсулина, чрезмерной физической нагрузке или снижении сахарной ценности пищи может развиваться гипогликемия. Это состояние особенно вредно для растущего организма и может вызвать тяжелейшие дефекты ЦНС и сердечно-сосудистой системы ребенка. К сожалению, многие заболевшие сахарным диабетом дети даже при совершенно правильной инсулинотерапии и диетотерапии склонны к гипогликемии.

При развитии гипогликемии назначают легко всасываемые углеводы — 1–2 куска сахара, 1–2 чайные ложки варенья или меда, сладкий чай, сладкий кисель, 20–25 г белого хлеба, 5–6 штук печенья. В тяжелых случаях с потерей сознания и судорогами необходимо срочно ввести внутримышечно 20–40 мл 40%-го раствора глюкозы. Быстрый эффект дает также внутримышечное или подкожное введение глюкагона (от 0,5 до 1 мг). Воздействуя на печеночный гликоген, глюкагон активизирует образование глюкозы в печени. Интенсивность гипергликемического ответа на введение глюкагона зависит от запасов гликогена в печени. Глюкагон, как правило, не дает побочных явлений, но возможны рвота и тошнота, а также аллергические реакции. После улучшения состояния больному дают жидкую манную кашу, картофельное пюре. Дети школьного возраста, больные сахарным диабетом, обычно сами хорошо распознают даже самые начальные явления гипогликемии. Им рекомендуется носить с собой несколько кусков сахара на случай появления гипогликемии,

К составлению меню нужно подходить дифференцированно, учитывая возможности семьи, привычки и склонности ребенка, а также, в ряде случаев, острую необходимость введения быстро всасывающихся углеводов. Заменить сахар ксилитом удастся не всегда, так как дети нередко от него отказываются. Кроме того, в последнее время ксилит и сорбит вообще не рекомендуются при лечении сахарного диабета у детей. Антикетогенный эффект ксилита позволяет применять его лишь у детей старшего возраста в дозе не более 10–20 г/сут.

Один из наиболее перспективных и физиологичных заменителей сахара — фруктоза (фруктовый или плодовый сахар, левулоза), которая является одним из наиболее часто встречающихся видов натурального сахара. Она присутствует в свободном виде почти во всех сладких ягодах и плодах. Фруктоза составляет половину сухой субстанции пчелиного меда.

Введение таких заменителей сахара, обладающих сладким вкусом, как сорбит и ксилит, у детей ограничено из-за неблагоприятного действия их на желудочно-кишечный тракт и специфичности вкусовых свойств. Сахарин детям абсолютно противопоказан. Фруктоза же соответствует всем требованиям идеального заменителя сахара. Она является природным веществом, обладает сахароподобными вкусовыми свойствами, меньше, чем сахароза и глюкоза, влияет на уровень гликемии,

ее метаболизм происходит быстро и не зависит от инсулина; она не дает токсического эффекта.

Медикаментозная терапия. Можно проводить только на фоне диетотерапии. Как правило, детям, заболевшим сахарным диабетом, одной диетотерапии недостаточно и нельзя обойтись без инсулина. Он абсолютно необходим для компенсации нарушенного обмена веществ, обеспечения правильного роста и полноценного развития организма. Однако инсулин необходимо назначать строго индивидуально, с учетом особенностей течения сахарного диабета, режима жизни и возраста заболевшего и т.д.

В комплексном лечении сахарного диабета у детей основная роль принадлежит **ИНСУЛИНОТЕРАПИИ**. Инсулинотерапия носит заместительный характер. Практически все дети, заболевшие диабетом, нуждаются в экзогенном инсулине. Исключение составляют лишь дети с нарушенной толерантностью к глюкозе (классификация ВОЗ, 1985) и с инсулинонезависимым диабетом.

Препараты инсулина. Препараты инсулина получают путем кислотнo-этаноловой экстракции из поджелудочных желез крупного рогатого скота, свиней, овец, китов. По химической структуре эти инсулины отличаются от человеческого. Различия в аминокислотном составе инсулина человека и некоторых млекопитающих представлены в таблице 148. Наиболее близок к инсулину человека инсулину свиней.

Существует множество видов инсулина; их правильное применение дает возможность компенсировать сахарный диабет у детей.

За последние годы, благодаря совершенствованию промышленного производства инсулина, появилось много новых препаратов, различающихся степенью очистки. По способу и степени очистки препараты инсулина разделяют на 3 группы:

- 1) кристаллизованные, но не хроматографированные — большинство традиционных инсулинов;
- 2) кристаллизованные и фильтрованные гелями — однопиковые и монопиковые инсулины;

Таблица 148

Различия в аминокислотном составе инсулина человека и некоторых млекопитающих

	Цепь А			Цепь В
	8	9	10	30
Человека	Треонин	Серии	Изолейцин	Треонин
Свиньи	-»-	-»-	-»-	Аланин
Крупного рогатого скота	Аланин	...	Валин	

3) кристаллизованные и очищенные посредством молекулярного сита и ионообменной хроматографии — монокомпонентные инсулины с исключительными радиоиммунохимическими свойствами.

В 1978 году для лечения больных сахарным диабетом впервые использован биосинтетический инсулин человека, выпущенный в Дании фирмой «Nova». В 1980 году в США и Европе опробован инсулин человека, полученный по технологии рекомбинированной ДНК (генная инженерия) фирмой «Eli Lilly». Конечно, инсулин человека менее иммуногенен, чем инсулин животных.

В зависимости от длительности действия все препараты инсулина также делят на 3 группы: инсулин быстрого (короткого) действия (до 8 ч); промежуточного (от 12 до 22 ч); длительного (более 24 ч) (*табл. 149*).

Препараты инсулина различаются по длительности гипогликемического эффекта на препараты короткого действия — до 4–6 ч (Суинсулин, Актрапид и др.), полупродленного действия — до 12–16 ч (В-инсулин, Семиленте и др.), пролонгированного — до 20–24 ч (Ленте, Хумулин и др.), сверхпродленного действия — до 36 ч (Ультраленте, Ультратард и др.). При подкожном введении эффект инсулинов короткого действия наступает через 30 мин (максимум действия — через 2–4 ч), полупродленного — через 30–60 мин (максимум действия — 2–6 ч), пролонгированного — через 60–120 мин (максимум действия — 6–12 ч), сверхпродленного действия — через 3 ч (максимум действия — 12–24 ч).

Препараты инсулина короткого действия. Инсулин для инъекций. Инсулин кристаллический, или простой, получают из поджелудочных желез крупного рогатого скота. Это бесцветная прозрачная жидкость, рН 3,0–3,5. Препарат оказывает быстрое и относительно непродолжительное сахароснижающее действие. Начальный эффект обычно наступает через 15–20 мин после инъекции, максимальный — через 2–4 ч, общая продолжительность действия — до 6 ч. Инъекции инсулина могут быть болезненными из-за низкого рН раствора. Детям, больным сахарным диабетом, инсулин короткого действия вводят подкожно. При кетоацидозе, кетоацидотической коме возможно и внутривенное введение. Внутрь не применяют из-за быстрого разрушения протеазами желудочно-кишечного тракта. В связи с непродолжительным сахароснижающим действием в течение суток делают 2–3 инъекции и более за 20–30 мин до еды. Препарат назначают в начальный период заболевания при подборе необходимой дозы при кетоацидозе, диабетической коме, а также перед оперативными вмешательствами и при сопутствующих заболеваниях.

Суинсулин получают из поджелудочных желез свиней. Это бесцветная прозрачная жидкость, рН 7,0–7,5. По аминокислотному составу более близок к инсулину человека, чем инсулин, получаемый из поджелудочных желез крупного рогатого скота и других животных. Начальный эффект наступает через 15–20 мин, максимальный — через 2 ч, продолжительность действия — до 6 ч. Суинсулин вводят подкожно и внутривенно. Особенно он показан больным с липоатрофиями, при аллергии к инсулину, получаемому из поджелудочных желез крупного рогатого скота, и инсулинорезистентности.

Характеристика наиболее распространенных препаратов инсулина

Группа препаратов	Название препаратов	Время действия, ч		
		начало	макс.	общ. прод.
Короткого действия	Инсулин простой, суинсулин, моносунсулин, актрапид, актрапид МС, актрапид ИМ, инсуларп, инутрал ИМ, альт-инсулин, Н-инсулин, илетин-регуляр, хумулин-регуляр, ПУР-инсулин Н и др.	0,3-1,0	2-3	6-8
Средней продолжительности	Инсулин семилонг, инсулин-Б, С-инсулин, депот-Н-инсулин, семиленте, семиленте МС, ленте, актрафан, актрафан ИМ, монотард, протофан, инсулонг, изофан, ленте-илетин, НПХ-илетин, хумулин Л, ПУР-инсулин Д и др. Для шприцев-ручек: актрафан НМ-100, протафан НМ-100, хомофен-100, лепот-Н-инсулин, базал-Н-инсулин и др.	1,0-2,0	8-16	8-24
Длительного действия	Ультраленте, ультратард, ультратард НМ, ультраленте-илетин, хумулин-ультраленте, ПУР-инсулин 1-С и др.	1,5-3,0	12-18	24-26
Комбинированные	Микстард НМ 10, 20, 30, 40 и 60, хумулин М1.М2, М3, М4 — содержат соответственно смесь из 10, 20, 30, 40 и 50%-го инсулина короткого действия и 90, 80, 70, 60 и 50%-го инсулина средней или длительной продолжительности действия	0,5-1,0	6-16	24-26

Моносунсулин (монопиковый). Продолжительность действия, способ введения и показания к назначению такие же, как у суинсулина.

Фирма «Novo Nordisk» (Дания) выпускает ряд инсулинов короткого действия:

Актрапид (Actrapid) — по характеру действия близок к суинсулину.

Актрапид МС (Actrapid МС) — монокомпонентный.

Актрапид ИМ (Actrapid IM) — биосинтетический монокомпонентный инсулин человека. Прозрачная жидкость нейтральной реакции. Вводят за 15 мин до еды. Начало действия через 30 мин после инъекции, максимальное — через 2-5 ч, продолжительность действия — до 8 ч.

Вводят подкожно, внутримышечно, внутривенно путем инъекций и инфузий. Выпускают во флаконах по 10 мл (в 1 мл — 40 ЕД).

Актрапид ИМ (Penfil) для шприца Novo-pen выпускают в баллонах по 1,5 мл (в 1 мл — 100 ЕД). В упаковке 5 баллонов. Хранятся при температуре 2—8° С, не должны подвергаться замораживанию. Баллон с инсулином, которым пользуется больной, не должен храниться в холодильнике.

Фирма «Eli Lilly» (США) выпускает инсулин короткого действия следующих видов:

Регулярный инсулин R.Uetin I (смесь бычьего и свиного инсулинов) и R.Uetin J1 (бычий или свиной инсулин). Прозрачные нейтральные растворы. Начало действия препарата — через 30 мин, максимальный эффект — через 2—4 ч, общая продолжительность действия — 6—8 ч. Выпускают во флаконах по 10 мл, в 1 мл — 40, 100, 500 ЕД.

Humulin R — человеческий регулярный инсулин, полученный по технологии рекомбинированной ДНК. Сроки действия и способ введения соответствуют таковым регулярного инсулина.

Препараты инсулина средней продолжительности действия. Суспензия цинк-инсулина аморфного (ИЦСА) представляет собой взвесь мелких кристаллов инсулина в ацетатном буфере; pH раствора 7,1—7,3. Начало действия — через 1—1,5 ч после инъекции, максимум — через 5—8 ч, длительность действия — 10—12 ч. Препарат вводят только подкожно, внутривенно — нельзя. Перед употреблением флакон с инсулином необходимо встряхнуть до образования равномерной смеси. Можно вводить один или два раза в сутки. Показан больным с дневной гипергликемией и глюкозурией. Нельзя смешивать в одном шприце с инсулином короткого действия. Упакован в коробки красного цвета. Выпускают во флаконах по 5 мл (в 1 мл — 40 ЕД).

Семилонг (Semilong) — монопиковый инсулин. По продолжительности действия соответствует ИЦСА.

Суспензия цинк-инсулина (ИЦС). Представляет собой смесь 30% ИЦСА и 70% ИЦС кристаллического, pH 7,1—7,4. Начало действия — через 1—1,5 ч после инъекции, усиливается через 5—7 ч, максимум наступает через 12—16 ч, продолжительность действия — 24 ч. Действие в дневные часы обусловлено ИЦСА, а вечером и ночью — ИЦСК. Вводят только подкожно.

Фирма «Novo Nordisk» в Дании выпускает следующие препараты инсулина средней продолжительности действия:

Семиленте (Semilente) — по характеру действия близок к ИЦСА и Семилонгу.

Семиленте МС (Semilente МС). Нейтральная суспензия аморфного свиного монокомпонентного инсулина: pH 7,0. Начало действия — через 45—60 мин после инъекции, максимальное — через 3—4 ч, продолжительность действия — 9—14 ч.

Ленте (Lente) по характеру действия близок к ИЦС. Вводят подкожно один, иногда — два раза в сутки. Инсулин Ленте выпускают также фирмы «Бутс» в Индии и «Галеника» в Югославии.

Ленте М С (Lente MC) — монокомпонентный инсулин. По продолжительности действия соответствует инсулину Ленте.

Монотард МС (Monotard MC) — нейтральная суспензия аморфного (30%) и кристаллического (70%) свиного монокомпонентного инсулина. Начало действия — через 2,5 ч после инъекции, максимум действия — через 8—18 ч, продолжительность действия — 22 ч. Вводят дважды в сутки изолированно или в сочетании с Актрапидом МС.

Рапитард МС (Rapitard MC) — нейтральная суспензия свиного изофазного монокомпонентного инсулина. Начало действия — через 30—60 мин после инъекции, максимум действия — через 2 и 8—10 ч, продолжительность действия — 14—18 ч. Вводят дважды в сутки.

Инсулины длительного действия. Суспензия цинк-инсулина кристаллического (ИЦСК) — взвесь крупных кристаллов инсулина в ацетатном буфере; рН 7,1—7,5. Начало действия — через 8—10 ч после инъекции, максимум — 12—18 ч, продолжительность действия — 30—36 ч. Вводят подкожно, сочетается с препаратом ИЦСА.

Суспензия инсулина Ультралонг (Ultralong) — монопиковый инсулин. Начальный эффект наступает через 6—8 ч, максимальный — через 16—20 ч, продолжительность действия — 30—36 ч.

Фирма «Novo Nordisk» в Дании выпускает следующие инсулины длительного действия:

Инсулин Ультраленте (Ultralente). По характеру действия близок к инсулину ИЦСК. Сочетается с инсулином Семиленте, Актрапидом.

Инсулин Ультраленте МС (UltralenteMC) — монокомпонентный инсулин. По длительности действия соответствует инсулину Ультраленте.

Инсулин Ультратард ИМ (Ultratard ИМ) — нейтральная суспензия кристаллического человеческого монокомпонентного инсулина. Начальный эффект — через 4 ч после инъекции, максимальный — через 8—24 ч, продолжительность действия — 28 ч. Вводят подкожно, один раз в день, обычно вечером. Можно смешивать в одном шприце с Актрапидом ИМ.

Американская фирма «Eli Lilly» выпускает препарат инсулина длительного действия.

Инсулин Ультраленте (Ultralente Iletin I) по характеру действия соответствует инсулину ИЦСК. Флаконы по 10 мл, в 1 мл — 40 и 100 ЕД.

Недавно Фармакологическим комитетом Минздрава Украины зарегистрированы 9 препаратов инсулина фирмы «Хёхст»:

а) препараты инсулина человека: инсуман-рапид, инсуман-базаль и инсуман-комб 25/75 для введения в шприцах и полуавтоматическом дозаторе Opti-Pen.

б) препараты высокоочищенных свиных инсулинов: инсулин С, депозинсулин С и комб-инсулин С.

Активность инсулина определяют биологическим путем (по способности понижать содержание сахара в крови здоровых кроликов массой 2 кг до 2,5 ммоль/л). За единицу действия (1 ЕД) принимают активность 0,04082 мг кристаллического инсулина (стандарт).

Все препараты инсулина готовят в виде стерильных растворов и суспензий и выпускают в специальных инсулиновых флаконах по 5 или 10 мл, 1 мл соответствует 40 ЕД, следовательно, флакон содержит 200

или 400 ЕД препарата инсулина. За рубежом выпускают флаконы, содержащие 5 или 10 мл по 40 (чаще всего), 80, 100, 500 ЕД инсулина в 1 мл. Флаконы по 100 ЕД и более инсулина в 1 мл особенно удобны для больных, нуждающихся в большой дозе.

На каждом флаконе указаны номер серии и срок годности препарата. Превышение срока годности или неправильное хранение значительно снижают активность инсулина. Хранить его необходимо в темном прохладном месте при температуре от 1 до 10° С, чему соответствуют условия бытового холодильника.

Препараты инсулина длительного действия вводят подкожно и внутримышечно; короткого действия — только внутривенно. Пролонгированные препараты инсулина вводить внутривенно нельзя. Не рекомендуется смешивать в одном шприце препараты инсулина короткого и продленного действия, так как при этом изменяется концентрация солей цинка, и срок действия препарата меняется. Нельзя вводить охлажденный инсулин (непосредственно из холодильника) из-за угрозы постинъекционных липодистрофий. Чередование мест введения позволяет предупреждать липодистрофий.

Дозировка инсулина. При обычной традиционной инсулинотерапии подбор дозы производится только врачом. Дома больной находится на постоянной дозе инсулина при фиксированной диете. Такое лечение может лишь стабилизировать средние показатели гликемии, предотвратить развитие комы, но не дает возможности компенсировать метаболические нарушения.

В настоящее время в нашей стране используют два основных метода введения инсулина: физиологический и интенсивный.

«Физиологическая» инсулинотерапия имитирует нормальную секрецию инсулина и позволяет добиться нормогликемии при более свободном режиме питания. Это так называемый «базисно-болюсный» метод терапии. Он заключается в использовании препаратов пролонгированного или полупродленного действия для поддержания нормальной гликемии без еды (базальный инсулин) и препаратов короткого действия для коррекции посталиментарной гликемии. Начальная доза базального инсулина 0,5 ЕД на 1 кг массы тела вводится подкожно утром или вечером, независимо от приема пищи. Коррекция по уровню гликемии натощак (оптимально 3,5—5,6 ммоль/л).

За 40—50 мин до каждого приема пищи вводят инсулин короткого действия в соотношении, зависящем от калоража: 1:2:1 или 3:2:1 или 2:3:1. Инсулин продолжительного действия вводится в равных количествах утром и вечером. Например, утром — хоморап (2 ЕД), хомофан (4 ЕД), перед обедом — хоморап (4 ЕД), вечером перед ужином — хоморап (2 ЕД) и хомофан (4 ЕД).

Интенсивные режимы введения инсулина состоят из множественных (3—4) инъекций инсулина короткого действия перед едой с одно- или двукратным ежедневным введением поддерживающей дозы инсулина среднего действия.

Более оптимальной является интенсивная инсулинотерапия, при которой обученные родители или больной самостоятельно меняют дозы

вводимого инсулина при условии строгого контроля гликемии и глюкозурии неоднократно в течение суток в домашних условиях. Самоконтроль сахарного диабета позволяет уменьшить влияние стрессов, физической нагрузки и других непрогнозируемых факторов на уровень гликемии, добиться компенсации у 30% больных.

Интенсивная, особенно «физиологическая», инсулинотерапия требует постоянного самоконтроля в домашних условиях, хорошей информированности родителей больного ребенка. В противном случае, чтобы сохранить жизнь больному, используют традиционную инсулинотерапию.

При рациональной терапии у части детей через 2—3 недели потребность в экзогенном инсулине снижается иногда до 2—4 ЕД в сутки. Таким больным либо сохраняют минимальные дозы инсулина при расширенной диете, либо отменяют инсулин на фоне диеты с резким ограничением углеводов и при постоянном ежедневном контроле гликемии и глюкозурии.

Корректировка уровня глюкозы в крови осуществляется из расчета, что 1 ЕД инсулина снижает гликемию на 2,2 ммоль/л.

Менее надежна регуляция дозы инсулина по наличию глюкозы в моче, определяемой перед каждой инъекцией. Ориентировочно считают, что на каждые 3—5 г глюкозы, выделяемой с мочой, требуется 1 ЕД инсулина. При аглюкозурии доза снижается на 2—4 ЕД, при глюкозурии до 0,5% — не меняется, при глюкозурии 1% и более — повышается на 2-4 ЕД.

Пероральные сахароснижающие препараты не нашли широкого применения при сахарном диабете в детском возрасте, хотя и были опубликованы данные о благоприятных результатах их использования у детей и подростков на ранних стадиях диабета.

Пероральные гипогликемизирующие препараты делят на две группы: бигуаниды и сульфаниламиды.

Бигуаниды являются производными гуанидина. В 50-х годах был синтезирован ряд новых препаратов, которые стали применять в клинике: фенилэтилбигуанид (фенформин, диботин), бутилбигуанид (буформин, силубин, адебит), диметилбигуанид (метформин, глюкафог). В настоящее время бигуаниды выпускаются в виде препаратов обычного (4—6-часового) и пролонгированного (10—16-часового) действия. С целью пролонгации их помещают в специальные капсулы, или в оболочку таблетки включают вещества, продлевающие их действие. Характеристика некоторых препаратов бигуанидинового ряда представлена в таблице 150.

Большинство исследователей считают, что бигуаниды влияют на внепанкреатические механизмы, а не стимулируют секрецию инсулина. Бигуаниды действуют на транспорт глюкозы на уровне клеточных мембран и так же, как инсулин, способствуют повышению проницаемости клеточных мембран для глюкозы. Фиксируясь в стенках желудка и кишечника, они уменьшают всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте, а в печени способствуют увеличению образования гликогена и ослаблению гликонеогенеза, препятствуют ее жировой инфильтрации.

Общепризнано влияние бигуанидов на жировой обмен. Они снижают повышенные уровни холестерина, триглицеридов и свободных

Характеристика некоторых препаратов биг> анилинового ряда

Препараты	Продолжительность действия, ч	Масса таблетки, г
Препараты обычного действия		
Фенформин	4 - 6	0,025
Диботин	4—6	0,025
Буформин	4—6	0,05
Силубин	4—6	0,05
Адебит	4—6	0,05
Метформин	4 - 6	0,5
Глюкофаг	4—6	0,5
Препараты пролонгированного действия		
Фенформин-ретард	10—16	0,05
Деботин	10—16	Капсулы 0,05
Силубин-ретард	14	0,1
Глюкофаг-ретард	14	0,85

жирных кислот в сыворотке крови у больных диабетом. Таким образом, нормализующее влияние бигуанидов на липидный обмен следует рассматривать как профилактику сосудистых осложнений.

Воздействуя на белковый обмен, эти вещества способствуют проникновению аминокислот через клеточные мембраны и, таким образом, дают анаболический эффект. В отличие от инсулина бигуаниды не усиливают аппетит, способствуют катаболизму жиров, подавляют их синтез и в результате обуславливают уменьшение массы тела больных сахарным диабетом и ожирением. Бигуаниды снижают резистентность к инсулину, но механизм этого действия остается неясным.

Бигуаниды можно применять в виде монотерапии, а также сочетать с инсулином и сульфаниламидными препаратами. Основным показанием к назначению бигуанидов является сахарный диабет средней тяжести в сочетании с ожирением. Противопоказания к монотерапии бигуанидами или применению их в сочетании с сульфаниламидными препаратами: тяжелые формы сахарного диабета, кетоацидоз, предстоящие хирургические вмешательства, инфекции, диабетические ангиопатии. Комбинированное лечение инсулином и бигуанидами возможно при инсулинорезистентности и латентном течении диабета.

Побочные явления при лечении бигуанидами в основном касаются пищеварительного тракта — это металлический вкус во рту и желудочно-кишечный дискомфорт. Если препарат не отменить, то возможны тяжелые расстройства (рвота, понос). Изредка отмечают токсическое влияние на печень, желтуху. Бигуаниды могут вызвать аллергические реакции в виде кожных высыпаний.

Вопрос о применении бигуанидов при сахарном диабете у детей остается спорным. Сначала полагали, что у детей бигуаниды могут заменить ежедневные инъекции инсулина, но эти надежды не оправдались. Лабильное течение сахарного диабета у части больных оправдывает их применение. Влияя на адренергическую систему, бигуаниды способствуют стабилизации углеводного обмена за счет торможения секреции адреналина мозговым слоем надпочечников. Энергетический голод и кетоацидоз в результате анаэробного сгорания углеводов ограничивают применение этих препаратов в детском возрасте. Кроме того, у детей нередко отмечаются побочные действия и явления непереносимости.

При инсулинорезистентных формах и лабильном течении заболевания бигуаниды назначают на фоне введения препаратов инсулина пролонгированного действия в период относительной компенсации заболевания. Первоначальная суточная доза адебита составляла 50 мг, силубина-ретарда — 100 мг, через 3 дня ее увеличивали на 50—100 мг и оставляли неизменной в течение 7—10 дней для оценки эффективности лечения. В дальнейшем дозу изменяли индивидуально. Максимальная суточная доза адебита не превышала 300 мг, силубина-ретарда — 200 мг. Это количество равномерно распределяли на 2—3 приема. Препараты рекомендуют принимать в конце еды, не раскусывая таблетки и не растворяя их в воде, запивая небольшим количеством жидкости. Комбинированная терапия бигуанидами и инсулином в течение 3—4 недель способствовала хорошей компенсации углеводного обмена, уменьшению суточной дозы инсулина при тяжелой форме сахарного диабета на 20%, при среднетяжелой — на 30—35%. Общая длительность лечения бигуанидами составляла от 8 месяцев до 2 лет.

Сульфаниламидные препараты включают сульфанилмочевинные препараты и дериват сульфаниламидопиримидина (гликодиазин). Гипогликемизирующее действие связано со стимуляцией бета-клеток панкреатических островков поджелудочной железы. Как показали электронно-микроскопические исследования, под влиянием сульфаниламидов гранулы, содержащие инсулин, приближаются к мембране клеток, и их содержимое выделяется во внеклеточное пространство. Усиливается синтез инсулина. Кроме того, сульфаниламиды потенцируют действие экзогенного инсулина, тормозя активность инсулиназы, препятствуют связыванию инсулина с антителами и задерживают его компенсирование с белком.

В нашей стране применяют бутамид, цикламид, хлорпропамид, хлорцикламид и зарубежные сульфаниламидные препараты: букарбан, толилиз, димелор, гликодиазин, глибенкламид, глиборнурид, глидиазинамид и т.д. (табл. 151).

По мнению многих авторов, сульфаниламидные гипогликемизирующие препараты не следует применять у детей, больных сахарным диабетом.

В комплексной терапии сахарного диабета у детей широко используют ферментные препараты.

Панкреатин — ферментный препарат из поджелудочных желез убойного скота — содержит основные ферменты поджелудочной железы, три-

Виды и дозы сульфаниламидных препаратов

Препарат	Общая продолжительность действия, ч	Суточная доза, г	Масса таблетки, г
Бутамид	12	0,5-2,0	0,5
Цикламид	12	0,5—2,0	0,25—0,5
Хлорпропамид	24	0,25—0,5	0,25
Хлорцикламид	10	0,25—0,75	0,25
Букарбан	10	0,5—1,0	0,5
Толипаз	6—12	0,125—0,5	0,25; 0,125
Димелор	12—24	0,25—1,0	0,5
Глибенкламид	24	0,005—0,015	0,005
Глибориурид	24	0,025—0,05	0,005
Глидиазинамид	24	0,0025—0,005	0,005

псин и амилазу. Выпускается в порошках и таблетках по 0,5 г. Назначают 3—4 раза в день перед приемом пищи; запивают боржомом или раствором питьевой соды. Детям в возрасте до 1 года назначают по 0,1-0,15 г, 2 лет - 0,2 г, 3-4 лет - 0,25 г, 5-6 лет - 0,3 г, 7-9 лет - 0,5 г, 10—14 лет — 0,5 г на прием.

Фестал (Festal) — комплексный препарат, содержащий основные компоненты поджелудочной железы и желчи. Применяют по 1—3 драже во время или сразу после еды. Производится в Индии.

Панзинорм (Pansinorm) — комплексный ферментный препарат, содержащий экстракт слизистой оболочки желудка, экстракт желчи, панкреатин, аминокислоты. Принимают по 1 драже во время еды 3 раза в день.

Антиацидотическая терапия включает глутаминовую кислоту и кокарбоксилазу. Кокарбоксилаза — кофермент, принимающий участие в регуляции углеводного обмена и осуществляющий ряд превращений кетокислот. Назначают парентерально по 50—100 мг ежедневно или через день, на курс лечения — 10—15 инъекций.

Витаминотерапия. Выраженные нарушения всех видов обмена при сахарном диабете у детей приводят к эндогенной витаминной недостаточности. С целью поддержки витаминного баланса необходимо 3—4 раза в год проводить месячные курсы витаминотерапии. Рекомендуется назначать аскорбиновую кислоту, а также витамины группы В, особенно В₁, В₆, В₁₂. В связи с возможностью сахароснижающего действия никотиновой кислоты ее назначают детям по 0,005—0,05 г 2—3 раза в день.

Фитотерапия. Лекарственные растения всегда привлекали внимание человека. Терапевтическая активность растений обусловлена комплексом веществ, разнообразных и сложных по химическому составу и воздействию. Действие инсулина усиливают черника обыкновенная, кукуруза, фасоль, заманиха, женьшень, земляника, элеутерококк, лук, чеснок,

крапива, одуванчик, грибы, капуста, овес, листья брусники, лопух большой, эстрагон, шпинат и др.

Все перечисленные выше лекарственные растения можно использовать в комплексной терапии сахарного диабета у детей, но их применение не исключает инсулинотерапию.

Лечение минеральными водами. Применение минеральных вод имеет большое значение в комплексном лечении детей, больных сахарным диабетом. Рекомендуют углекислые и гидрокарбонатно-сульфатно-натриево-кальциевые минеральные воды курортов Боржоми, Джава, Джермук, Друскининкай, Эссентуки, Миргород, Пятигорск, Трускавец и др. Минеральные воды положительно влияют на углеводный обмен, увеличивают щелочные резервы крови, устраняя накопление недоокисленных продуктов межклеточного обмена. Положительные изменения наступают в обмене липидов и микроэлементов.

Минеральную воду назначают из расчета 3—5 мл на 1 кг массы тела 2—3 раза в день. Если секреция и кислотность желудочного сока понижены, то воду пьют за 10—30 мин до еды, при нормальной секреторной функции — за 45 мин, а при повышенной — за 1,5 ч до приема пищи. Курс питьевого лечения начинают со 2—3-го дня пребывания в санатории. В первые дни назначают 1/2—3/4 разовой дозы, в последующие 3—4 дня дозу доводят до оптимальной. Дети выпивают от 100 до 150—180 мл минеральной воды на прием. Курс лечения составляет 3 недели.

Физическая нагрузка при условии достаточной дозы базального инсулина способствует снижению гликемии после еды, поэтому занятия физкультурой (ЛФК, индивидуальные тренировки) включаются в лечебные мероприятия при сахарном диабете и проводятся в период максимального повышения глюкозы в крови (через 1—1,5 ч после еды). Непланируемые физические нагрузки допустимы после приема дополнительных углеводов.

ОСЛОЖНЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ. Хроническая недостаточность инсулина с сохранением умеренной гипергликемии не приводит к значительным водно-электролитным нарушениям, но вызывает задержку роста, полового развития, гепатомегалию, ранние сосудистые осложнения (синдром Мориака).

Хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи). Характеризуется повышенным аппетитом, ускорением роста, ожирением (часто по кушингоидному типу), гепатомегалией, склонностью к кетоацидозу, гипогликемическим состояниям, преимущественно ночью и утром, гипергликемией, ранним развитием микроангиопатий.

Гипогликемия — снижение глюкозы крови ниже 3,0 ммоль/л, развивается у больного сахарным диабетом при введении избыточной дозы инсулина, сниженном поступлении или повышенном расходе глюкозы (нарушение диеты, физическая нагрузка). Первые симптомы обусловлены активацией симпатико-адреналовой системы: тремор, тахикардия, потливость, слабость, диплопия, повышенный аппетит, боли в животе. Затем появляются признаки поражения ЦНС: немотивированный плач, агрессивность, возбуждение, сменяющееся сонливостью, афазия, парезы, локальные или общие клонико-тонические судороги, потеря сознания.

Купировать гипогликемический кризис пока еще нет потери сознания, можно, напоив ребенка сладким чаем, раствором глюкозы, дав сахар или мягкую конфету. Чтобы предупредить рецидив гипогликемии, его необходимо накормить. Выяснив причину каждого случая гипогликемии, провести коррекцию дозы инсулина и/или диеты. При гипогликемической коме вводят внутривенно 20—60 мл 40%-го раствора глюкозы, затем капельно 10% и 5%-ные растворы в снижающихся концентрациях до улучшения состояния. Поскольку гипогликемия, особенно длительная, приводит к повреждению нейронов мозга, после гипогликемического криза назначают нейротрофические препараты (лучше пирацетам на 2—3 недели).

Повторные гипогликемии требуют неврологического обследования, дифференциальной диагностики с эпилепсией.

«Инсулиновые отеки». Возможны при передозировке инсулина, особенно в сочетании с избыточной инфузионной терапией в ходе лечения ДКА. Особенно опасен отек мозга, появляющийся через несколько часов после начала лечения, обусловленный быстрым снижением уровня внеклеточной глюкозы при сохранении повышенной концентрации глюкозы в клетке и, следовательно, гипергидратации клеток мозга. Клинически проявляется ухудшением состояния, появлением неврологической симптоматики, углублением комы у ребенка, получающего интенсивную терапию ДКА. При раннем распознавании эффективны внутривенное введение 10%-го раствора маннитола, 1 — 1,5 г на 1 кг, фуросемид. Отек может развиваться в легких, подкожной клетчатке, внутренних органах. Быстрая, в течение нескольких часов, прибавка массы тела у больного сахарным диабетом требует немедленного снижения доз инсулина и коррекции инфузионной терапии.

Липодистрофии. Появляются в местах инъекций инсулина. Для их профилактики требуется часто менять места введения инсулина, пользоваться асептическими иглами, очищенными препаратами.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заболевания щитовидной железы у детей встречаются довольно часто и поэтому изучены достаточно полно. Среди заболеваний щитовидной железы у детей встречаются заболевания, сопровождающиеся повышением активности или ослаблением функции железы, воспалительные процессы, открытые и закрытые повреждения, а также злокачественные и доброкачественные опухоли. Патология щитовидной железы характеризуется не только определенной клинической картиной, но и особенностями распространения, зависящими от специфических условий окружающей среды. Последнее особенно явным стало после аварии на Чернобыльской АЭС.

ГИПОТИРОЗ. Гипотироз — синдром, развитие которого обусловлено гипофункцией щитовидной железы и который характеризуется сниженным содержанием тироидных гормонов в сыворотке крови.

В последние десятилетия гипотироз привлекает внимание педиатров в связи с внедрением заместительной терапии тироидными препаратами и расширением диагностических возможностей. Тяжелая форма гипотироза (старое название «микседема») встречается исключительно редко и вызвана поздним началом лечения.

Микседема у детей раннего детского возраста была впервые описана Fagge в 1870 г. В 1878 г. Ord наблюдал 2 больных с микседемой, у которых на вскрытии были обнаружены агрофия щитовидной железы и слизисто-студенистые изменения кожи и подкожной клетчатки. Заболевание было названо «микседемой», т.е. «слизистым отеком».

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. По происхождению гипотироз может быть первичным и вторичным. Первичный гипотироз обусловлен непосредственным первичным поражением щитовидной железы, тогда как вторичный обусловлен нарушением регуляции функции щитовидной железы гипоталамо-гипофизарной системой. Кроме того, в рамках вторичного гипотироза выделяют собственно вторичный гипотироз, связанный с нарушением образования или секреции тиротропного гормона (ТТГ) аденогипофизом, и третичный гипотироз, при котором первично поражаются гипоталамические центры, секретирующие тиролиберин. Если при вторичном гипотирозе, как правило, имеются анатомические и структурные изменения передней доли гипофиза, то при вторичном гипотирозе она интактна.

Первичный гипотироз наблюдается у 95% больных и лишь у 5% — вторичный и третичный.

В зависимости от причин и времени возникновения гипотироза различают врожденный и приобретенный гипотироз, а в зависимости от степени тяжести выделяют легкий, среднетяжелый и тяжелый (микседема) гипотироз.

Врожденный гипотироз встречается у детей в разных странах мира довольно часто (табл. 152). Средняя частота его выявления по данным неонатального скрининга составляет 1:3500—1:6000. При этом соотношение девочки:мальчики равно 2:1.

Таблица 152:

Эпидемиология врожденного гипотироза
(по данным неонатального скрининга)

Страна	Год	Частота	Источник
Франция	1975	1:5000	Dussault et al., 1975
	1985	1:3858	Klein, 1985
Швейцария	1985	1:4400	Griffiths et al., 1985
США	1981	1:4911	Larsen et al., 1981
	1985	1:4461	Illig, Largo, 1985

Врожденный первичный гипотироз может быть обусловлен эмбриональными аномалиями развития щитовидной железы. В частности, в 40—60% случаев заболевание может быть обусловлено эктопией щитовидной железы, а в 20—30% случаев — ее аплазией.

У 10—25% больных врожденный гипотироз может быть обусловлен генетическими дефектами ферментных систем на различных этапах биосинтеза тироидных гормонов. В частности, эти нарушения классифицируют следующим образом (рис. 112):

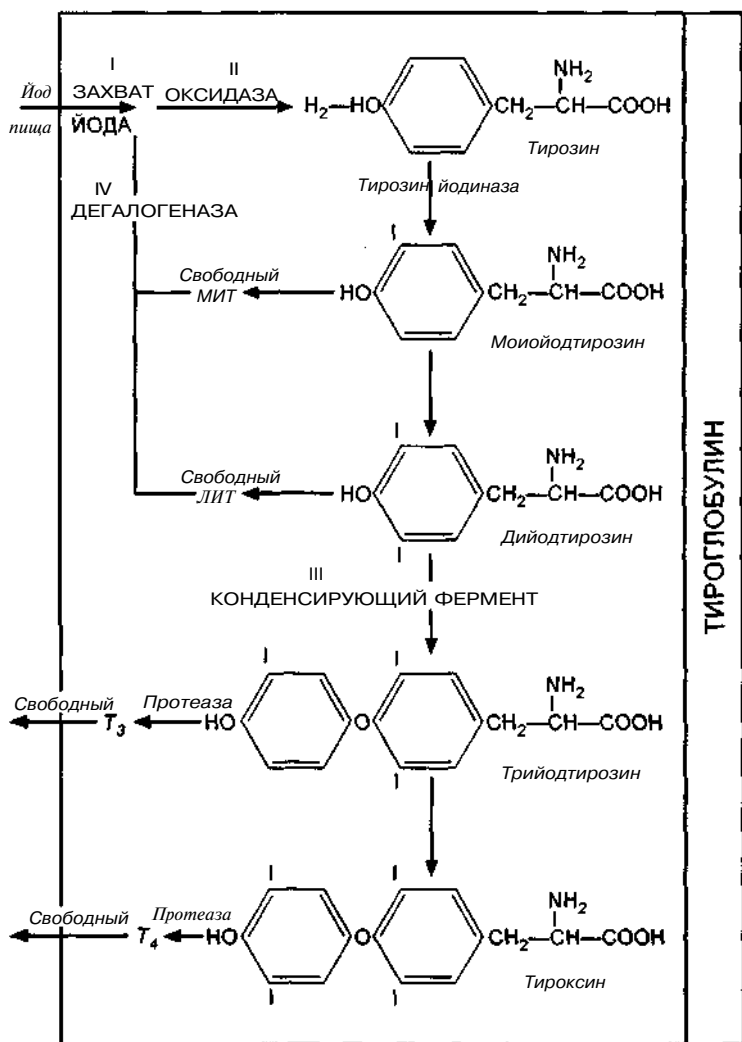


Рис. 112. Дефекты биосинтеза тироидных гормонов

- 1) дефект накопления йода. Щитовидная железа мало способна накапливать радиоактивный йод. Заболевание носит семейный характер;
- 2) дефект превращения неорганического йода в органическую форму. Клиническая картина гипотироза сочетается со значительным накоплением радиоактивного йода в щитовидной железе. Проба с перхлоратом калия ведет к быстрому выделению накопившегося неорганического йода/из щитовидной железы;
- 3) дефект на уровне превращения МИТ и ДИТ в T_3 и T_4 . Диагноз ставят на основании данных биопсии: высокое соотношение йодтирозинов и йодтиронинов в ткани щитовидной железы;
- 4) дефект общетканевой дейодиназы;
- 5) появление в крови ненормальных йодированных белков. Органическая форма йода в крови не является ни T_4 , ни T_3 . Бутанол не способен экстрагировать органически связанный йод.

В результате всех перечисленных нарушений биосинтеза продукция тироидных гормонов недостаточна, что вызывает усиленное выделение ТТГ гипофизом с последующим развитием гипертрофии и гиперплазии щитовидной железы, которая, однако, не способна компенсировать тироидную недостаточность.

Одной из причин гипотироза бывает недостаточное поступление йода в организм; реже он обусловлен врожденным зобом неизвестной этиологии.

Некоторые дети с врожденным гипотирозом рождаются от матерей, получавших во время беременности анти tiroидные препараты по поводу диффузного токсического зоба или большие дозы йода по поводу других заболеваний.

Значительную роль в развитии врожденного гипотироза отводят вредным факторам, влияющим на женщину во время беременности: неудовлетворительное питание, инфекции и токсические воздействия.

Приобретенный гипотироз у детей возможен после операции на щитовидной железе (полное или частичное удаление) вследствие перенесенных воспалительных заболеваний (тироидиты). К приобретенному гипотирозу может привести бесконтрольный прием препаратов тиростатического ряда. Обычно такое заболевание нестойко, преходяще, и после отмены лечения или уменьшения дозировки полностью проходит. Гипотироз возможен также при лечебном использовании радиоактивного йода, длительном приеме препаратов неорганического йода. Имеются указания на значение аутоиммунных процессов в развитии гипотироза. Частой причиной так называемого спонтанного гипотироза, обычно выявляемого у детей пубертатного возраста, является аутоиммунный тироидит.

Вторичный гипотироз связан с уменьшением или полным прекращением выработки передней долей гипофиза ТТГ, стимулирующего нормальную деятельность щитовидной железы. Вторичный гипотироз может быть у детей, перенесших родовую травму, менингоэнцефалит, травму головного мозга, является следствием опухолевых процессов (краниофарингиома), инфаркта гипофиза, гемохроматоза и метастазов в гипофиз и др.

Третичный гипотироз обычно связан с первичным поражением гипоталамических центров, секретирующих тиролиберин.

В отдельную группу выделяют синдром резистентности к тироидным гормонам, которая подразделяется на генерализованную и гипофизарную резистентность к тироидным гормонам. Этот синдром был описан S. Refetoff и соавт. в 1967 г., но только в последние годы удалось доказать патогенетические механизмы его развития. Причина синдрома резистентности к тироидным гормонам лежит в мутации гена, ответственного за синтез рецептора к тироидным гормонам. В настоящее время идентифицировано 3 изоформы рецептора к тироидным гормонам: (α -рецептор, β_1 - и β_2 -рецепторы). Все они локализуются в ядре и осуществляют комплексообразование с T_3 , после чего происходит передача сигнала, стимулирующего или ингибирующего транскрипцию определенных генов. Описано более 200 семей с синдромом резистентности к тироидным гормонам и мутации подвержены гены β_1 - и β_2 -рецепторов к тироидным гормонам. Мутация гена α -рецептора к тироидным гормонам пока не описана, β_1 -рецептор к тироидным гормонам представлен почти во всех тканях организма, тогда как β_2 -рецептор локализуется в гипофизе и менее интенсивно в некоторых областях головного мозга. Клинически синдром резистентности к тироидным гормонам представлен широким спектром симптомов — от компенсированного или клинически явного гипотироза (обычно при генерализованной резистентности к тироидным гормонам) до гипертиреоидного состояния (при синдроме гипофизарной резистентности к тироидным гормонам).

При изучении гена β -рецептора к тироидным гормонам была идентифицирована точечная мутация в 10-м экзоне, которая вызывала делецию 28-го аминокислотного остатка, что привело к полной блокаде связывания T_3 с рецептором. Имеется сообщение, что мутация гена β -рецептора к тироидным гормонам с замещением в локусе R243 является причиной резистентности к тироидным гормонам посредством усиления связывания с гомодимером или снижения рецепторной аффинности к T_3 , изменяя его связывание с ДНК. Для синдрома резистентности к тироидным гормонам, помимо наличия клинической картины, характерно повышение ТТГ, T_4 и T_3 в сыворотке крови. Резистентность к тироидным гормонам может быть вызвана не только мутациями гена рецептора к тироидным гормонам, но пострецепторными дефектами в действии тироидных гормонов.

В отдельных случаях развивается синдром низкого содержания трийодтиронина в крови, обусловленный нарушением конверсии T_4 в T_3 в периферических тканях, что сопровождается значительным повышением в крови уровня T_4 , но низким уровнем T_3 .

Помимо функциональных нарушений, у больных резко задерживаются рост и развитие, наблюдаются определенные изменения ряда органов и систем. Врожденный гипотироз наиболее сильно влияет на развитие мозга ребенка в первые месяцы жизни.

В основе патогенеза гипотироза лежат метаболические нарушения и изменения функционального состояния органов и систем, обусловленные недостаточностью тироидных гормонов (рис. 113).

Тироидные гормоны влияют на процессы окостенения, стимулируя пролиферацию, развитие и сближение эпифизов и появление центров окостенения. При их недостаточности не только нарушены процессы окостенения, но и отмечается специфическая дегенерация эпифизарных хрящей — ограничение нормальной клеточной пролиферации, набухание и образование щелей в основном веществе с везикулярным набуханием хрящевых полостей, атрофия и частичная потеря клеток.

Паренхиматозные органы, слизистые оболочки, кожа поражены таю называемой микседематозной инфильтрацией. Гистологические исследования определяют гиперкератоз, дегенеративные изменения эпидермальных клеток, отек соединительно-тканного слоя, связанный с чрезмерным отложением гиалуроновых кислот и скоплением муцинозного вещества.

Тироидная недостаточность характеризуется также замедлением всех процессов обмена. Окислительные процессы понижены, что объясняется угнетением активности соответствующих ферментов (цитохромоксидаза и сукцинатдегидрогеназа). Синтез и распад белка также резко нарушены, что приводит к появлению недоокисленных продуктов (увеличение содержания креатинина и креатинфосфата в моче, низкое содержание мочевой кислоты и т.д.). Расстройство углеводного обмена выражается ослабленным всасыванием глюкозы в кишечнике, сниженной интенсивностью аэробного и анаэробного обмена веществ, сниженной активностью кофермента А (КоА), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, т.е. нарушено фосфорилирование. Вследствие замедления процессов окисления в тканях развивается гиперкетонемия. В крови часто повышено содержание α - и β -липопротеидов. Расщепление жиров понижено. Нарушения обмена веществ ведут к изменению водного и электролитного обмена. Фильтрация воды через капиллярные стенки уменьшена, снижена потеря воды через легкие и кожу, происходит задержка в костях ионов кальция и фосфора, уменьшается выведение хлоридов.

Снижение интенсивности окислительных процессов и обмена веществ при недостаточном поступлении тироксина в кровь ведет к нарушению питания нервных клеток, ослаблению регулирующего влияния коры головного мозга и сосудодвигательных центров. Это отражается в клинических проявлениях гипопункции щитовидной железы. Результатом этих нарушений служит снижение электрической активности головного мозга, особенно при врожденной микседеме у маленьких детей, а также замедление психической деятельности, связанное с резкой истощаемостью и колебанием ритма работоспособности.

Дефекты сердечно-сосудистой системы проявляются недостаточностью миокарда (нарушение процесса возбудимости, проводимости и снижение сократительной способности, уменьшение ударного объема), а морфологически характеризуются атрофическими и дистрофическими изменениями в сердечной мышце. При гипотирозе отмечают своеобразный отек, разрыхление соединительной ткани, утолщение сосудистых стенок, увеличение содержания в подкожной клетчатке воды и ионов натрия и уменьшение концентрации ионов калия. •

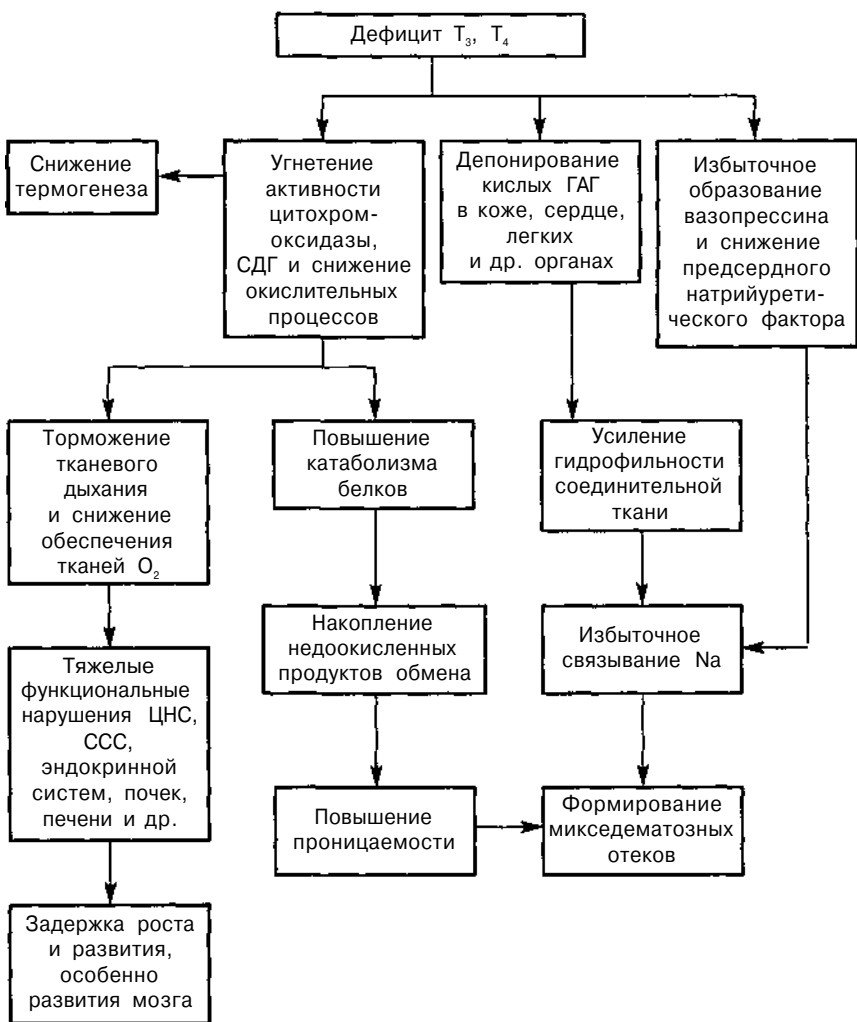


Рис. 113. Схема патогенеза гипотироза у детей

Условные обозначения:

ГАГ — гликозаминогликоны;

СДГ — сукцинатдегидрогеназа

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Длительный и выраженный дефицит тиреоидных гормонов в организме ведет к тяжелым функциональным нарушениям ЦНС, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем, а также к дистрофии и своеобразному слизистому отеку различных тканей и органов.

Диагностика врожденного гипотироза представляет определенные трудности. У новорожденных с различной степенью гипотироза, как

правило, отсутствуют отклонения от нормы, т.е. масса и длина тела таких новорожденных не отличаются от этих показателей у здоровых детей. Уровень трийодтиронина в сыворотке крови, взятой из пупочных сосудов новорожденного, значительно ниже вследствие уменьшенной конверсии T_4 в T_3 и, вероятно, отражает меньшую потребность организма плода в биологически активных тироидных гормонах. Установлено, что имеет место трансплацентарный переход тироидных гормонов, хотя и минимальный. Однако тироидные гормоны матери могут достигать / плода в том случае, когда соотношение тироидных гормонов в сыворотке крови матери и плода изменяется.

Как правило, клинический диагноз врожденного гипотироза обычно можно поставить в течение 1—3 мес после рождения, и чем раньше это произойдет, тем более благоприятный будет прогноз.

Врожденный гипотироз можно заподозрить при наличии у новорожденных ранних симптомов заболевания. Больной гипотирозом после рождения в целом выглядит нормальным, но обычно имеет большую массу тела, что обусловлено отеком тканей. Определенную ценность имеет симптом затянувшейся желтухи и гипербилирубинемии новорожденных. Для новорожденных с гипотирозом весьма характерно позднее отпадение пупочного остатка. К ранним симптомам следует отнести трудности при вскармливании (сниженный аппетит, затруднения глотания), недостаточную прибавку массы тела, склонность к запорам, большой живот, сонливость и вялость, низкий тембр голоса. Наличие пупочной грыжи выявляется более чем у 50% новорожденных с гипотирозом. Нельзя оставить без внимания комплекс респираторных симптомов: затрудненное носовое дыхание; шумное дыхание, напоминающее стрidor; нередко приступы цианоза, склонность к респираторным заболеваниям. У детей с врожденным гипотирозом выражена гипорефлексия, конечности по отношению к туловищу — короткие; иногда имеется периорбитальный отек; нос седлообразный, глаза широко расставлены.

Если гипотироз остается нераспознанным, то к 5—6-му месяцу жизни выявляется классическая картина с тремя основными группами симптомов: задержка психофизического развития, функциональные изменения почти всех внутренних органов, трофические нарушения кожи и ее придатков. Характерно состояние кожных покровов, подкожной клетчатки, а также волос и ногтей. Кожа чаще сухая, желтоватая, шелушащаяся из-за пониженной секреции потовых и сальных желез, бледная, с мраморным рисунком и холодная на ощупь. Считают, что желтушность кожи обусловлена каротинемией вследствие нарушения способности печени образовывать витамин А из каротина, а также недостаточной выделительной функцией печени в отношении билирубина.

Постоянным симптомом тяжелой формы гипотироза является своеобразный слизистый отек кожи, наиболее часто локализованный в области лба, век, губ, щек. Из-за отека век глазная щель становится узкой, черты лица сглаживаются, мимика ступевывается. В надключичной области, на тыльной стороне стоп и кистей образуются возвышения в виде подушечек. Отек может захватывать и подкожную клетчатку; при надав-

ливании в ней остаются ямки, чего не бывает при отечности только кожи.

Грубые трофические расстройства поражают придатки кожи: волосы ломкие, сухие, без блеска, усиленно выпадают. Характерна себорея кожи волосистой части головы, лба, век. Ногти ломкие, с трещинами, растут медленно.

При наличии у новорожденного признаков, указывающих на возможность врожденного гипотироза, необходимо провести рентгенологическое исследование скелета. Отсутствие окостенения в области дистального эпифиза бедра и проксимального эпифиза большеберцовой кости указывает на наличие у новорожденного гипотироза. При нормально протекающей беременности окостенение дистального эпифиза бедра появляется на 35—40-й неделе, в области проксимального эпифиза большеберцовой кости — на 40-й неделе беременности. Кроме того, при врожденном гипотирозе часто выявляются нарушения развития скелета (дефекты развития других костей).

Для подтверждения диагноза проводятся вспомогательные лабораторные исследования. В частности, необходимо определить уровень гормонов (T_4 , T_3) в сыворотке крови и уровень белков, связывающих тиреоидные гормоны (ТСГ), уровни ТТГ в цельной крови, а также определение уровня холестерина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

У новорожденных, страдающих врожденным гипотирозом, в отличие от здоровых уровень T_4 менее 60 нмоль/л, а T_3 менее 0,5 нмоль/л. Концентрация ТТГ предопределяет гипотироз первичный или вторичный. При первичном гипотирозе уровень ТТГ выше 10 мМЕ/л, а при вторичном — ниже 0,1 мМЕ/л. При гипотирозе концентрация холестерина повышена, а щелочной фосфатазы понижена.

Критерии диагностики врожденного гипотироза представлены в таблице 153.

Клинические признаки приобретенного гипотироза зависят от возраста, в котором возникает недостаточность функции щитовидной железы, ее степени и длительности. В отличие от патологии у взрослых, на первый план выступает задержка в физическом, умственном и половом развитии ребенка; она тем резче, чем раньше возникает заболевание.

При приобретенном гипотирозе в большинстве случаев внешний вид и жалобы больных достаточно характерны. Больные указывают на слабость, утомляемость, снижение памяти, сонливость, боли в мышцах, зябкость, запоры, кровоточивость десен, снижение аппетита и разрушение зубов. Внешне это медлительные, заторможенные, сонливые и апатичные дети с низким хриплым голосом, избыточной массой тела, одутловатым лицом и отечными «подушечками» вокруг глаз (периорбитальный отек), припухшими веками, большими губами и языком, отечными конечностями, сухой, утолщенной, желтого цвета кожей с гиперкератозом в области локтевых и коленных суставов.

Физикальное исследование выявляет: волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях, конечностях, медленно растут. Ногти тонкие, с продольной или поперечной исчерченностью. Мышцы увеличены в объеме. Сухожильные рефлексы снижены. Кисти и стопы холодные.

Критерии диагностики врожденного гипотироза

1. Типичные клинические признаки
2. Уровень гормонов:
 - $T_4 < 60$ нмоль/л
 - $T_3 < 0,5$ нмоль/л
 - ТТГ > 10 мМЕ/л (при первичном гипотирозе)
 - ТТГ $< 0,1$ мМЕ/л (при вторичном гипотирозе)
3. Сонография щитовидной железы: эктопия, аплазия и др. структурные нарушения
4. Сцинтиграфия ЩЖ с помощью ^{131}I :
 - снижение поглощения ^{131}I ЩЖ через 24—72 ч
 - (в норме 25—50% от введенной дозы)
5. Рентгенография костей таза и конечностей: отсутствие окостенения в области дистального эпифиза бедра и проксимального эпифиза большеберцовой кости
6. Биохимические исследования:
 - гиперхолестеринемия
 - снижение активности щелочной фосфатазы
7. Проба с ТТГ:
 - в/м введение рекомбинантного ТТГ в дозе 5—10 ЕД
 - (однократно или трехкратно)
8. Проба с тиролиберином:
 - в/в введение 3—5 мкг/кг тиролиберина с последующей оценкой уровня ТТГ и T_3 в течение 4 ч
9. ЭКГ:
 - снижение вольтажа зубцов QRS
 - синусовая брадикардия
 - замедление проводимости
10. Общий анализ крови:
 - нормо-(гипо-) хромная анемия
 - повышение СОЭ

Гипотироз сопровождается выраженным отеком тканей и накоплением муцинозной жидкости в полостях тела (микседема). Иногда отек или выпот может носить локальный характер. Микседематозный отек представляет собой экстрацеллюлярное отложение мукополисахаридов, резко увеличивающих гидрофильность тканей.

Обычно гипотироз развивается медленно; иногда первым симптомом заболевания является нарушение слуха, что заставляет больного прежде всего обратиться к отоларингологу. Снижение слуха обусловлено отеком слуховой (евстахиевой) трубы и образований среднего уха. Затрудненное носовое дыхание связано с набуханием слизистой оболочки носа, низкий охрипший голос — с отеком и утолщением голосовых связок. Одним из ранних симптомов гипотироза является увеличение и своеобразная пастозность языка с вдавлениями от зубов по его краям. В дальнейшем, если не проводится лечение тиреоидными гормонами, развиваются другие симптомы гипотироза.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы постоянны. Это связано с тем, что тироидные гормоны оказывают прямое действие на функцию сердца, и при снижении их содержания в сыворотке крови наблюдается брадикардия, ослабление сократительной способности миокарда; скорость кровотока и объем циркулирующей крови уменьшаются. В связи с недостаточным периферическим кровообращением кожа больных бледна, холодна, чувствительна к низкой температуре. Жалоб, указывающих на поражения сердечно-сосудистой системы, дети обычно не предъявляют. Однако почти у всех детей тоны сердца ослаблены, и, как правило, выражена брадикардия. Лишь у детей первых месяцев жизни в присутствии всех симптомов гипотироза частота сердечных сокращений может быть в пределах возрастной нормы. Артериальное давление понижено за счет систолического, диастолическое — обычно в пределах нормы. Границы сердца могут быть смещены. Выслушиваются функциональные шумы.

На ЭКГ, кроме брадикардии, отмечается низкая амплитуда зубцов R, P и всего комплекса QRS. Иногда выявляются нарушения волны T и нарушения проводимости.

Наиболее часты при гипотирозе симптомы, связанные с изменением функционального состояния ЦНС: замедление психической деятельности, заторможенность, задержка развития мозга; у некоторых больных — стойкие поражения с дегенеративными изменениями нервных клеток. Наблюдения за нервно-психическим развитием детей, страдающих гипотирозом, выявило, что гипертония мышц, симптом Кернига, свойственные новорожденным и обычно исчезающие к 1—3-му месяцу жизни, у них сохраняются дольше. У новорожденных с гипотирозом часто отсутствует фон безусловных рефлексов, обычный для нормально-го новорожденного. Часто ослаблен или отсутствует сосательный рефлекс. Дети заторможены в непривычной обстановке, трудно вступают в контакт с новыми людьми. В двигательной сфере есть ряд особенностей: произвольные движения замедлены, плохо развиты навыки. У детей нарушена эмоционально-волевая сфера: они пассивны, молчаливы, замкнуты, как бы погружены в свой мир, инфантильны. Интересы детей не соответствуют возрасту.

При гипотирозе задержан рост и нарушено развитие костной системы. Пропорции скелета остаются инфантильными, приближаются к хондродистрофическим. Трубочатые кости короткие, широкие. Отстает развитие лицевого скелета (плоская, широкая переносица, короткий и курносый нос, широко расставленные глазницы). Поздно закрывается большой родничок; у 8—9-летнего ребенка он может оставаться открытым. Задерживается появление ядер окостенения скелета, что является одним из характерных признаков заболевания. Отмечают эпифизарный дисгенез. Оссификация начинается из многочисленных неправильных фокусов, рассеянных по всей зоне измененного хряща. При других формах нанизма этого не бывает. Дисгенез в определенных центрах часто указывает на недостаточность функции щитовидной железы. Прорезывание как молочных, так и постоянных зубов запаздывает. Замедление развития зубов параллельно задержке эндохондральной оссификации подтверждают рентгенологические данные. <...>

Гипотироз задерживает развитие половых, желез; период полового созревания наступает позже. Гинекологи отмечают дисфункцию яичников и гипоплазию матки, возможна гипоплазия яичек.

При гипотирозе нарушается функция почек. Скорость почечного кровотока уменьшается; снижается также скорость клубочковой фильтрации, которая может составлять лишь 75% от нормы. В моче появляется умеренная протеинурия. Секреция ренина и альдостерона, как правило, не нарушена. У больных гипотирозом развиваются отеки, при этом общее количество воды и натрия в организме увеличивается.

При гипотирозе развивается атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника, происходит муцинозная инфильтрация стенки толстого кишечника. Атрофия слизистой оболочки желудка сопровождается ахлогридрией, ухудшением аппетита. Снижение моторики желудочно-кишечного тракта приводит к тошноте, рвоте, растяжению желудка и кишечника вплоть до развития мегаколон или паралитической непроходимости кишечника. Постоянным симптомом заболевания являются запоры. Снижается всасывание кальция в кишечнике, что сопровождается изменением секреции кальцийрегулирующих гормонов. Снижение всасывания железа в кишечнике может приводить к нормохромной или гипохромной анемии. Содержание в сыворотке крови железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, как правило, в норме, а эритропоэтина снижено. Однако нередко у больных выявляется снижение содержания железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂; изменения со стороны периферической крови.

Наряду с этим выявляются изменения со стороны нервно-мышечной системы. Боли в мышцах, особенно по утрам, являются частым симптомом заболевания. Реже встречается тиреоидная миопатия с увеличением массы мышц, мышечной слабостью и псевдомиотонией. Скорость проведения глубоких рефлексов снижается, и регистрация проведения рефлекса по ахиллову сухожилию является объективным критерием адекватности заместительной терапии.

При исследовании крови может обнаруживаться гипохромная (редко гиперхромная) анемия, относительный лимфоцитоз, эозинофилия, изредка моноцитоз, повышение СОЭ. Почти постоянным признаком является гиперхолестеринемия, иногда до 20,7—26 ммоль/л. Основной обмен снижен и составляет 25—35%. Незначительно понижена температура тела.

Обычно диагностика клинически выраженного гипотироза не представляет затруднений, но сложнее у детей первых недель и месяцев жизни. Для своевременной диагностики особое внимание нужно уделять самым ранним симптомам, указывающим на возможность врожденного гипотироза: большая масса тела при рождении, затянувшаяся желтуха, позднее отпадение пупочного остатка, длительная гипертензия мышц.

Обычно в условиях, когда имеется высокая вероятность возникновения врожденного гипотироза, рекомендуется проведение неонатального скрининга (рис. 114). В частности, группу риска составляют дети, проживающие на территориях с повышенным содержанием радионуклидов.

Неспецифичность ранних клинических явлений у детей первых месяцев жизни, а также возможность легких и стертых форм гипотироза

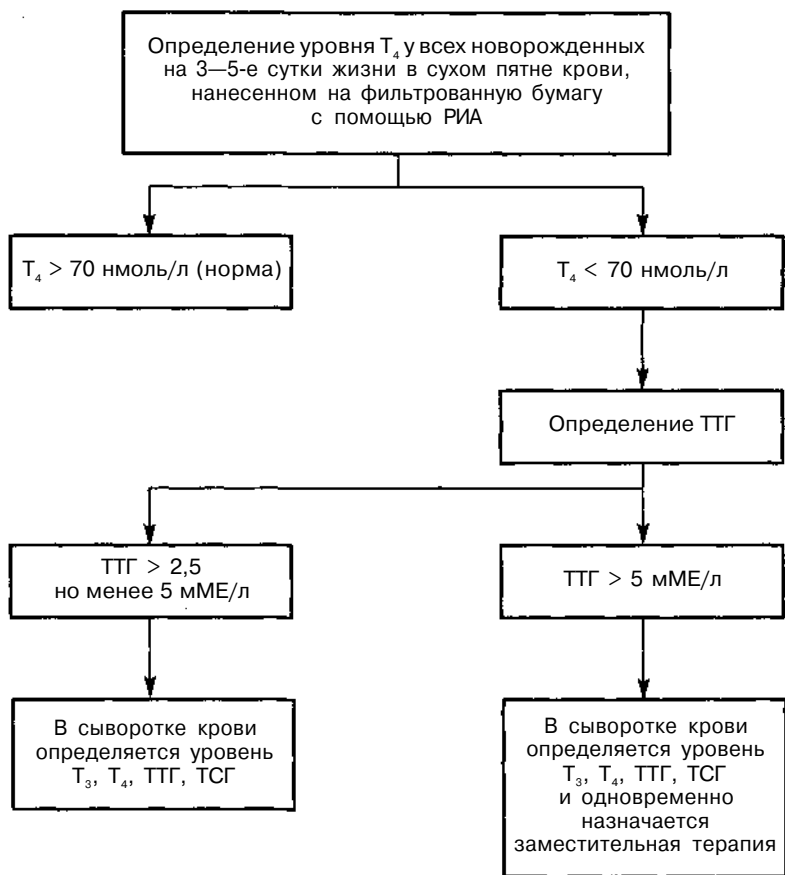


Рис. 114. Схема скрининга на врожденный гипотироз

требуют использования лабораторных методов диагностики. Лабораторные тесты следует проводить при малейших подозрениях на гипотироз. Наиболее ценны лабораторные тесты, предусматривающие определение в сыворотке крови ТТГ, T_4 , T_3 , СБЙ, холестерина, щелочной фосфатазы. При гипотирозе уровень тироидных гормонов снижен. Однако у некоторых больных (особенно в начальных стадиях заболевания) уровень T_3 может находиться в пределах нормы, что объясняют компенсаторно-адаптационной реакцией организма (усиление периферического дейодирования T_4 с образованием более активного T_3 для поддержания эутиреоидного состояния). Следовательно, ведущими диагностическими показателями гипотироза являются уровни ТТГ и T_4 , а показатель T_3 имеет меньшее диагностическое значение. Но его определение служит необходимым дополнительным критерием для оценки тяжести гипотироза.

При гипотирозе уровень T_4 значительно ниже возрастных норм. Высокие показатели ТТГ при сниженных уровнях T_4 и T_3 указывают на

первичный гипотироз. При вторичном и третичном гипотирозе снижены уровни тироидных гормонов, а показатели ТТГ могут оставаться нормальными или незначительно сниженными (табл. 154).

Уровень СБЙ при гипотирозе снижен. Однако, если он обусловлен нарушением биосинтеза и секреции тироидных гормонов и сопровождается попаданием в кровь аномальных йодпротеинов, уровень СБЙ в сыворотке может быть повышен. Необходимо помнить, что у детей первых месяцев жизни уровень СБЙ может оставаться в пределах нормы даже при выраженной клинике заболевания.

Использование радиоактивного йода с диагностической целью у детей не нашло широкого распространения, так как его поглощение может указывать лишь на присутствие ткани щитовидной железы и ее способность задерживать йод. Этот метод применяют только для выявления апластических форм гипотироза.

При подозрении на дистопию, эктопию щитовидной железы и узлы в ней большую помощь оказывает сканирование с ^{99m}Tc -пертехнетатом.

Общедоступным диагностическим тестом служит определение содержания холестерина в сыворотке крови: характерно его повышение вследствие снижения метаболизма выделения холестерина с желчью. Гиперхолестеринемия может предшествовать манифестной клинике гипотироза. Однако у детей первых месяцев жизни уровень холестерина может оставаться нормальным.

Таблица 154

Дифференциально -диагностические критерии различных форм гипотироза

Показатели	Гипотироз		
	первичный	вторичный	третичный
<i>Уровень гормонов:</i>			
T_4 , нмоль/л	Снижен < 60	Снижен < 60	Снижен < 60
T_3 , нмоль/л	Снижен < 0,5	Снижен < 0,5	Снижен < 0,5
ТТГ, мМЕ/л	Повышен > 10	Снижен < 0,1	Снижен или норма
Поглощение ЩЖ ^{131}I	Снижено	Снижено	Снижено
<i>Проба с ТТГ:</i>			
T_4 , T_3	Снижение	Повышение	
Поглощение ^{131}I	Снижено	Повышено (> в 2 раза)	
<i>Проба с тиролиберинном:</i>			
T_3 , T_4	Незначительное повышение	Практически не изменяется	Умеренное повышение
ТТГ	Резкое повышение	Остается сниженным	Умеренное повышение

В диагностике гипотироза у детей помогает рентгенологическое исследование, выявляющее характерный эпифизарный дисгенез. Отсутствие этого симптома ставит диагноз врожденного гипотироза под сомнение.

Гипотироз влечет за собой соответствующий электрокардиографический синдром. На ЭКГ снижен вольтаж зубцов, замедлена проводимость, синусовая брадикардия. На ЭЭГ определяются патологические медленные волны, недостаточная выраженность α -ритма. В крови нередко отмечают анемию (нормо- или гипохромная), часто повышена СОЭ.

В диагностике первичного и вторичного гипотироза решающее значение принадлежит изучению секреции ТТГ и исследованию поглощения радиоактивного йода щитовидной железой до и после введения гормона (табл. 154). Проба с ТТГ основана на его способности повышать функцию щитовидной железы. Эти же тесты применяют для диагностики третичного гипотироза, но вместо ТТГ внутривенно вводят тиролиберин (рис. 115). Для первичного гипотироза характерно сниженное

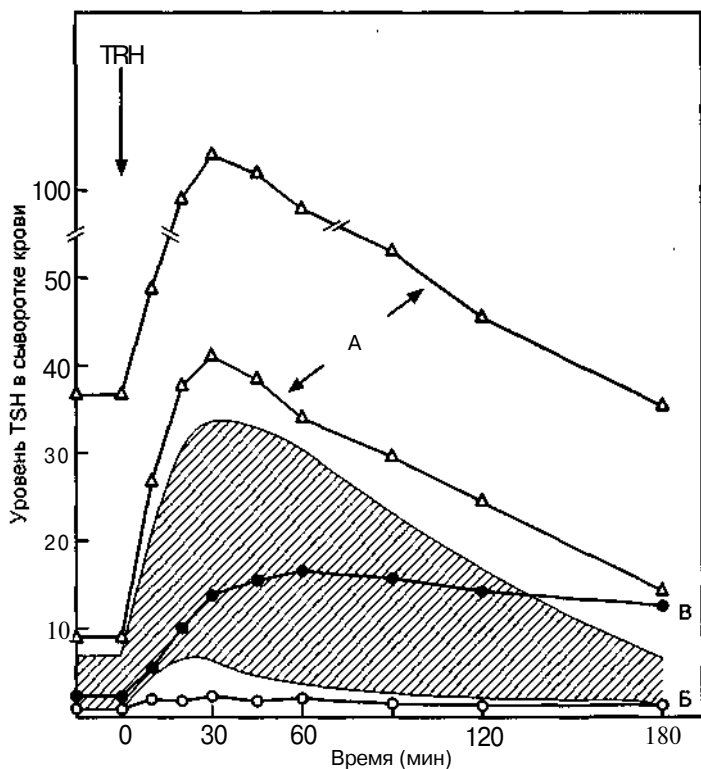


Рис. 115. Изменение уровня тиротропного гормона (ТТГ) на введение тиролиберина (TRH) у больных при первичном (А), вторичном (Б) и третичном (В) гипотирозе

содержание свободного T_4 при повышенном уровне ТТГ в сыворотке крови. Низкое содержание T_4 и T_3 в сыворотке крови и сниженное поглощение йода щитовидной железой остаются и после стимуляции ТТГ, если у больного имеется первичный гипотироз. При вторичном гипотирозе при базальных условиях выявляется сниженное содержание как свободного T_4 , так и ТТГ в сыворотке крови. После стимуляции ТТГ уровень тироидных гормонов в сыворотке крови повышается. При третичном гипотирозе концентрация ТТГ в сыворотке крови снижена и увеличивается в ответ на введение тиролиберина.

В раннем детском возрасте дифференциальную диагностику следует проводить с рахитом, болезнью Дауна, родовой травмой, желтухой различного генеза, анемиями. У более старших детей необходимо исключить заболевания, сопровождающиеся задержкой роста (хондродистрофия, гипофизарный нанизм и т.д.). Иногда деформирующий остеохондрит (болезнь Пертеса) может стимулировать эпифизарный дисгенез при гипотирозе. Следует помнить, что деформирующий остеохондрит представляет собой деструктивный процесс в эпифизах, до того нормально сформированных. Кроме того, болезнью Пертеса поражается один эпифиз и часто имеет место болевой синдром.

Изменения сердечно-сосудистой системы у детей с гипотирозом нередко стимулируют заболевания сердца — ревматизм, врожденные пороки. При выраженных отеках кожи и подкожной клетчатки необходимо исключить заболевания почек.

При дифференциальной диагностике гипотироза необходимо помнить и о фенилкетонурии, при которой возможны явления выраженного гипотироза.

ЛЕЧЕНИЕ. Основным методом лечения гипотироза у детей является заместительная терапия тироидными препаратами. При гипофизарном и гипоталамическом гипотирозе патогенетическим методом лечения служит применение ТТГ и ТРГ. Однако и при этих формах гипотироза в настоящее время проводят также в основном заместительную терапию тироидными препаратами, дающими хороший и стойкий эффект. Основная цель лечения — компенсация недостаточности щитовидной железы и устранение обменных нарушений.

Необходимо установить индивидуальную, адекватную дозу тироидных препаратов. Она зависит от степени недостаточности щитовидной железы и чувствительности больного к препарату, но не определяется ни возрастом, ни массой тела. Условно все лечение можно разделить на два этапа: на первом необходимо ликвидировать дефицит тироидных гормонов в организме ребенка, добиться эутиреоидного состояния, а на втором — сохранить состояние эутироза. Гипотироз лечат максимально переносимыми дозами тироидных препаратов, что обеспечивает оптимальное психическое и физическое развитие ребенка.

Начальные дозы тироидных гормонов назначают в зависимости от степени тяжести тироидной недостаточности, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний. Повышать дозу тироидных гормонов следует с осторожностью. Для появления полного эффекта применяе-

мой дозы гормонов необходимо выждать определенное время. Так, для проявления полного действия T_3 требуется 2—2,5 нед, T_4 — 4—6 нед.

Препаратом выбора для лечения гипотироза у детей является L-тироксин. Начальная суточная доза для детей составляет до 3—4 мкг/кг. В течение 2—4 недель дозу постепенно повышают, доводя до оптимальной под контролем клинического и лабораторного обследования. Рекомендуются дозы L-тироксина для лечения детей, больных гипотирозом, представлены в таблице 155. Указанные количества L-тироксина, как правило, достаточны для восстановления уровня как общего, так и свободного T_4 в сыворотке крови и его содержания в печени, а постоянная конверсия (по мере необходимости) в T_3 создает минимальные колебания этого биологически более активного гормона в крови. С увеличением возраста больного необходимая терапевтическая доза L-тироксина обычно снижается.

Следует отметить, что всасываемость L-тироксина выше при приеме натошак. После однократного приема максимальный уровень в крови с переходом в плато достигается через 4—6 ч, и постоянный уровень T_3 в крови сохраняется в течение суток. В связи с этим индивидуально подобранную суточную дозу T_4 принимают однократно (утром натошак). Максимум действия T_4 — на 10—12-й день, а длительность — 1—3 нед. В настоящее время доказано, что большая часть T_4 превращается в периферических тканях в более активный T_3 , обладая свойством депонирования.

Необходимо подчеркнуть, что некоторые лекарственные вещества, содержащие гидроксид алюминия (альмагель и др.) или сульфат железа, взаимодействуют с L-тироксином и изменяют абсорбцию последнего из кишечника. В этой связи применение тироксина следует рекомендовать не ранее чем через 4 ч после приема указанных препаратов. Кроме того, такие вещества, как рифампицин, фенитоин, карбамазепин ускоряют обмен L-тироксина, и при их одновременном приеме дозы тироксина должны быть увеличены.

Таблица 155

**Рекомендуемые дозы L-тироксина
при лечении детей, больных гипотирозом
(по Letarte, Garagorri, 1989)**

Возраст	Доза	
	мкг/кг/сут	мкг/сут
0—6 мес	8	25—50
6—12 мес	6	50—75
1—5 лет	5	75—100
6—12 лет	4	100—150
> 12 лет	3	150—200

В некоторых случаях гипотироза тиротом является препаратом выбора и имеет преимущества перед L-тироксинам. Это относится к наблюдениям, при которых умеренные клинические проявления гипотироза сопровождаются высоким (иногда 30—40 мЕД/мл) уровнем ТТГ в сыворотке крови. Сравнительно редко встречается недостаточность 5-дейодазы III типа, под влиянием которой происходит конверсия T_4 в T_3 в гипотирозе, что необходимо для нормальной регуляции ТТГ. В случае указанной патологии только применение тиротома, а не L-тироксина приводит к снижению повышенного содержания ТТГ в сыворотке крови, который, как известно, является показателем компенсации гипотироза. Тиротом является комбинированным препаратом, одна таблетка которого содержит 40 мкг L-тироксина (T_4) и 10 мкг лиотиронина (T_3).

Кроме того, для лечения гипотироза могут применяться другие препараты тироидных гормонов: а) тироидин (высушенная щитовидная железа животных), стандартизация которого проводится по содержанию органического связанного йода. Содержание йода в тироидине должно составлять от 0,1 до 0,23%. В зависимости от вида животного, из щитовидной железы которого готовится препарат, тироидин содержит T_4 и T_3 в соотношении 2—4,5:1 (2—3:1 в препарате щитовидной железы свиньи, 3:1 — крупного рогатого скота, 4,5:1 — овец). В большинстве стран мира тироидин уже не применяется из-за невозможности точно стандартизовать содержание тироидных гормонов в препарате; б) трийодтиронин; в) тирокомб, одна таблетка которого содержит 70 мкг тироксина, 10 мкг трийодтиронина и 150 мкг йодида калия.

При постепенном подборе адекватной дозы тироидина лечение ребенка раннего возраста начинают с 10—15 мг/сут, увеличивая ее ежедневно на 10—15 мг. Для детей старшего возраста начальная доза составляет 30—40 мг. Сторонники больших доз в начале лечения рекомендуют сразу назначать высшую суточную дозу тироидина (0,05 г для детей раннего возраста, 0,2—0,3 г для старших) до появления легких признаков тиротоксикоза, а затем постепенно снижают ее до адекватной. Действие тироидина связано с присутствием в нем тироидных гормонов (T_4 и T_3). Начальное действие тироидина проявляется на 2-е—3-й сутки, а обменные процессы нормализуются только через месяц. Максимальное действие однократной дозы препарата проявляется не раньше чем через 10 дней. Следовательно, назначая тироидин, необходимо учитывать его медленное действие и кумуляцию. Недостаток тироидина в том, что кроме L-тироксина и трийодтиронина в его состав входят ТТГ, йодтирозины, йод. Возможны образование антител к чужеродному белку, аллергические реакции, а кроме того, затруднена стандартизация препарата.

Из комбинированных препаратов также используют тирокомб, в одной таблетке которого содержится 70 мкг тироксина, 10 мкг трийодтиронина и 150 мкг калия йодида.

Эффективность терапии оценивают по клиническим симптомам и лабораторным показателям, в частности — по общему состоянию ребенка, его активности, частоте пульса и др. Кроме того, важными критериями адекватности лечения являются нормальный рост, масса тела и развитие ребенка. Поэтому динамика роста и «костного созревания» служит

ценным тестом. Рентгенологическое исследование (рентгенограмму кисти с лучезапястным суставом) для контроля за дифференцировкой костного скелета в начале лечения рекомендуется проводить с 6-месячным интервалом, а в дальнейшем — 1 раз в год.

В случае передозировки препарата появляются тахикардия, потливость, зуд кожи, диспептические явления, беспокойство, бессонница. Все симптомы исчезают при уменьшении дозы препарата или перерыве в лечении. Ряд симптомов гипотироза могут исчезать на субадекватной дозе тироидных препаратов, поэтому их исчезновение не может свидетельствовать о достаточности дозы. Адекватность терапии проверяют по лабораторным данным (определение уровня ТТГ, T_3 и T_4 , холестерина, щелочной фосфатазы, креатинкиназы), времени ахиллова рефлекса, ЭКГ-показателям.

Наиболее точный показатель правильности лечения — уровень ТТГ. При оптимальной заместительной терапии он нормальный, а проба с нагрузкой тиролиберином отрицательная. Нормальное содержание ТТГ в сыворотке крови 0,4—5 мкгЕД/мл, а уровень ТТГ в пределах 0,1—0,4 мкгЕД/мл свидетельствуют о передозировке тироксина. Умеренный тиротоксикоз появляется при содержании ТТГ в сыворотке крови ниже 0,1 мкгЕД/мл и еще нормальном уровне свободного T_4 , тогда как эти же показатели ТТГ и при повышенном содержании свободного T_4 указывают на явный тиротоксикоз, требующий немедленной коррекции дозы.

Ввиду того, что клиническое улучшение наступает раньше, чем нормализация биохимических показателей, повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови указывает на недостаточность заместительной терапии. Поддерживающая терапия должна обеспечивать эутироидное состояние. Заместительная терапия больным, страдающим гипотирозом, проводится пожизненно. Даже кратковременное прекращение лечения ведет к возврату всех симптомов заболевания.

Лечение гипотироза не ограничивается только заместительной терапией тироидными препаратами. В комплекс лечебных мероприятий включают ряд дополнительных факторов — богатое витаминами питание, физкультуру и массаж, пребывание на свежем воздухе.

У детей раннего возраста необходимо проводить профилактику рахита. Витамин D назначают только после исследования содержания кальция в крови в связи с возможностью гиперчувствительности к витамину.

Анемия — один из наиболее упорных симптомов гипотироза. Для борьбы с ней по показаниям применяют препараты железа (гемофер, ферроплекс и др.), витамин B_{12} , в тяжелых случаях — гемотрансфузии.

Если лечение врожденного гипотироза начато поздно, даже на фоне эутироидного состояния возможны стойкие органические изменения ЦНС. Таким больным назначают психофармакологические препараты, в связи со снижением интеллекта — стимулирующие препараты — глютаминовую кислоту, витамины группы В (B_6 , B_{12}), церебролизин, аминалон, ноотропил, энцефабол, липоцеребрин в возрастных дозах. Для улучшения психического развития ребенка необходимо специальное педагогическое воздействие.

< \

ДИФFUЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ **(болезнь Грейвса, Базедова болезнь, болезнь Перри)**

Диффузный токсический зоб, или аутоиммунный гипертироз, — заболевание, обусловленное избыточной секрецией тироидных гормонов диффузно увеличенной щитовидной железой. Это наиболее частое заболевание, которое проявляется синдромом тиротоксикоза и на долю которого приходится до 80% всех его случаев.

В литературе довольно часто используют как синонимы термины «диффузный токсический зоб» и «тиротоксикоз» или «гипертироз». Однако эти понятия неоднозначны. Термин «тиротоксикоз» применим к патологическому состоянию, клинические и биохимические проявления которого связаны с избытком содержания тироидных гормонов в крови. К тиротоксикозу относятся также состояния, при которых имеются клинические и биохимические проявления избыточного содержания тироидных гормонов в крови без учета генеза повышения их уровня. Термин «гипертироз» правомерен в тех случаях, когда высокое содержание тироидных гормонов в крови является следствием повышенной их секреции.

Тиротоксикоз (гипертироз) — синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тироидных гормонов в крови, что встречается при различных заболеваниях или экзогенном избыточном поступлении тироидных гормонов. Тиротоксикоз наблюдается при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, тиротоксической аденоме, подостром тироидите (первые 1–2 недели), послеродовом (немом) тироидите, аутоиммунном тироидите (гипертироидная его фаза — «хаситоксикоз»), тироидите, развившемся после экспозиции ионизирующей радиации, тиротропиноме, синдроме нерегулируемой секреции ТТГ, фолликулярном раке щитовидной железы и его метастазах, эктопированном зобе (струма яичника), избыточном приеме йода (йод-базедова болезнь), трофобластических опухолях, секретирующих хорионический гонадотропин, ятрогенном и «искусственном» или «условном» тиротоксикозе.

Применение чувствительных методов определения ТТГ в сыворотке крови (третье поколение методов определения) позволило предложить термин «субклинический гипертироз». Это состояние определяется как субнормальное (ниже нижней границы нормы) или «угнетенное» содержание ТТГ при нормальном уровне T_3 и T_4 в сыворотке крови. Однако следует иметь в виду, что снижение содержания ТТГ в сыворотке крови может быть вызвано другими причинами (применение глюкокортикоидов, различные хронические заболевания, нарушение функции гипофиза и др.). Основанием для диагноза субклинического гипертироза служит, как указано выше, выявление низкого содержания ТТГ при определении его уровня с помощью высокочувствительных методов. Многочисленные публикации отмечают, что субклинический гипертироз может встречаться при многоузловом токсическом зобе, тиротоксической аденоме. При выявлении такого состояния рекомендуется та же терапия, что и при лечении диффузного токсического зоба. По нашему

мнению, необходима большая осторожность для установления такого диагноза и особенно назначения соответствующей терапии. Необходимо, во-первых, полностью исключить возможность угнетения секреции ТТГ под влиянием экзогенных и других причин. Во-вторых, перед окончательным решением о соответствующем диагнозе следует повторить лабораторное исследование уровня перечисленных гормонов. В-третьих, следует иметь в виду, что снижение ТТГ при нормальном значении тиреоидных гормонов в крови может быть при таких заболеваниях щитовидной железы, при которых сохраняется интактной система обратной связи регуляции синтеза и секреции гормонов щитовидной железы.

Диффузный токсический зоб чаще встречается у женщин, однако у мужчин это заболевание чаще сочетается с офтальмопатией или претибальной микседемой. Офтальмопатия и претибальная микседема встречаются не более чем у 5% лиц с диффузным токсическим зобом.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Диффузный токсический зоб — аутоиммунное заболевание и развивается у лиц с наследственной предрасположенностью. По мнению одних авторов, он наследуется аутосомно-рецессивным, по мнению других — аутосомно-доминантным путем. Вероятнее всего, имеет место многофакторный (полигенный) тип наследования.

Длительное время к ведущим этиологическим факторам, вызывающим развитие этого заболевания, относили инфекцию и психическую травму. Предполагалось, что влияние ЦНС на повышение функции щитовидной железы опосредуется через гипоталамус и усиление секреции ТТГ. Однако нормальный или сниженный уровень этого гормона в сыворотке крови таких больных и нормальная гистологическая структура **передней доли гипофиза (отсутствие гиперплазии тиротрофов) свидетельствуют, что повышенная функция щитовидной железы при этом заболевании обусловлена другим механизмом.**

За последние 20—25 лет были получены экспериментальные и клинические данные, показывающие, что диффузный токсический зоб имеет аутоиммунные механизмы развития и относится к болезням, при которых выявляется иммунологическая недостаточность (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, миастения /*myasthenia gravis*/, ревматические заболевания, хронический гепатит, аутоиммунный орхит, неспецифический язвенный колит и др.). У родственников лиц, страдающих заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб, идиопатическая микседема, аутоиммунный тиреоидит), при обследовании выявляется повышение титра антител к различным компонентам щитовидной железы, а также антител к другим органоспецифическим антигенам (желудка, надпочечников, яичника и др.) по сравнению с лицами, не страдающими заболеваниями щитовидной железы. Генетические исследования показывают, что если один из монозиготных близнецов болен диффузным токсическим зобом, то для другого риск заболевания составляет 60%; в случае дизиготных пар этот риск равен лишь 9%.

Изучение антигенов гистосовместимости (HLA-антигенов) показало, что чаще всего диффузный токсический зоб сочетается с носитель-

ством HLA-B8. F.C. Grumet и соавт. (1974) впервые показали, что у больных с диффузным токсическим зобом ген HLA-B8 встречался почти в 2 раза чаще по сравнению с практически здоровыми лицами. В последующем эти данные были подтверждены и другими исследователями. Изучение локуса D в системе гистосовместимости у больных диффузным токсическим зобом показало, что наличие HLA-Dw3 и HLA-DR3 увеличивает риск заболевания в 3,86 и 5,9 раза соответственно по сравнению с наличием HLA-B8. Исследования последних лет позволили установить наиболее частое сочетание диффузного токсического зоба с генами HLA-DQA1 0501 (Т. Yanagawa и соавт., 1993).

При диффузном токсическом зобе в сочетании с офтальмопатией выявлено увеличение частоты генов HLA-B8, HLA-Cw3 и HLA-DR3. Носительство последнего сопряжено с увеличением относительного риска развития офтальмопатии в 3,8 раза.

Первой работой, показавшей иммунный генез диффузного токсического зоба, было сообщение Адамса и Пурвеса (1956), которые установили, что у больных с диффузным токсическим зобом в сыворотке крови содержится вещество, способное стимулировать функцию щитовидной железы белых мышей в течение более длительного времени, чем это наблюдается под влиянием ТТГ. За это его действие оно было названо ЛАТС (LATS — long-acting thyroid stimulator). Однако прошло более 5 лет, прежде чем этот факт привлек внимание клиницистов и физиологов и явился толчком к проведению многочисленных исследований по выяснению структуры ЛАТС, механизма его действия и наличия в сыворотке крови при различной патологии щитовидной железы.

Было установлено, что ЛАТС является иммуноглобулином с мол. м. 150 кД. Изучение уровня ЛАТС в сыворотке крови больных с диффузным токсическим зобом показало, что повышенный уровень ЛАТС наблюдается лишь у 45—50%, а при сочетании диффузного токсического зоба с экзофтальмом и претибиальной микседемой — у 80—90% наблюдавшихся. Оказалось, что уровень ЛАТС в сыворотке крови не коррелировал ни с тяжестью тиротоксикоза, ни с выраженностью офтальмопатии. Эти данные позволили усомниться в том, что только один ЛАТС ответствен за развитие диффузного токсического зоба, и стимулировали исследования, результатом которых, в свою очередь, явились новые методы определения тироидстимулирующих антител (см. «Диагностика заболеваний щитовидной железы»).

В основе всех существующих методов определения тироидстимулирующих антител лежит их способность комплексоваться с рецептором к ТТГ. Ген рецептора к ТТГ локализуется на 14-й хромосоме (14q31) и кодирует полипептид, состоящий из 764 аминокислот. Апопротеиновый код рецептора ТТГ имеет мол. м. 84,5 кДа. Рецептор ТТГ имеет 7 трансмембранных фрагментов. Внеклеточный фрагмент рецептора способен комплексоваться с ТТГ и тироидстимулирующими антителами. Рецептор ТТГ является гликопротеидом, содержащим 30% углеводов и 10% нейраминовой кислоты, наличие которой необходимо для комплексования ТТГ с рецептором. Взаимодействие ТТГ с олигосахаридным компонентом рецептора вызывает конформационные изменения гормона, ведущие к транслокации (α -субъединицы ТТГ внутрь мембра-

ны с активацией G-белка, активации аденилатциклазы и последующих серий реакций, характерных для действия ТТГ. Кроме того, у человека ТТГ активирует фосфолипазу С рецептора, результатом чего является повышение образования диацилглицерина и инозитолтрифосфата, являющихся также вторичными мессенджерами и принимающими участие в механизмах биологического действия ТТГ.

Механизм действия различных тиреостимулирующих антител и ТТГ на рецептор ТТГ в некоторых аспектах одинаков. Стимулирующее действие ЛАТС, ЛАТС-протектора — стимулятора щитовидной железы человека — опосредуется через повышение образования количества цАМФ и далее путем увеличения биосинтеза и высвобождения тиреоидных гормонов, т.е. через тот же механизм, который известен для действия ТТГ. Как показали исследования Е. Laurent и соавт. (1991), тиреостимулирующие антитела не влияют на активирование фосфолипазы С, а только стимулируют аденилатциклазу и образование цАМФ. Тем не менее исследования на клетках яичника китайского хомячка с рекомбинантным рецептором ТТГ продемонстрировали, что в этих условиях тиреостимулирующие антитела активировали как аденилатциклазу, так и фосфолипазу С (J. Van Sande и соавт., 1992), вызывая такие же конформационные изменения рецептора, как и при действии ТТГ.

Иммуноглобулины, угнетающие связывание ТТГ с рецептором, выявляются у некоторых больных с аутоиммунной (отечной) офтальмопатией при эутироидном и гипотироидном состоянии. Как указывалось выше, в отдельных случаях отсутствует взаимосвязь между уровнем антител к рецептору ТТГ и функциональной активностью щитовидной железы. Это несоответствие между уровнем тиреостимулирующих иммуноглобулинов в крови и функциональным состоянием щитовидной железы, вероятно, можно объяснить наличием иммуноглобулинов, оказывающих как стимулирующее действие на функцию щитовидной железы, так и не обладающих такими свойствами. По этим свойствам антитела к рецептору ТТГ можно разделить на два типа: стимулирующие аденилатциклазу и не стимулирующие, которые, взаимодействуя со щитовидной железой, блокируют рецептор, и такая щитовидная железа становится рефракторной к действию ТТГ. Такой тип антител (ТТГ-ингибирующий или ТТГ-антагонистический тип) приводит к снижению биосинтеза тиреоидных гормонов и развитию гипотироза.

При диффузном токсическом зобе и особенно при аутоиммунном тиреоидите в щитовидной железе выявляется лимфоидная инфильтрация. Лимфоциты и плазматические клетки продуцируют антитела, часть которых взаимодействует с рецептором ТТГ, а возможно, и с другими структурами мембраны и лишь после этого — с рецепторами к ТТГ. Только часть образовавшихся антител попадает в лимфатическое и кровяное русло. Выявляются они различными методами исследования (см. выше).

Тиреостимулирующие иммуноглобулины принадлежат к классу G. При обработке этих антител протеолитическими ферментами удалось установить, какая часть молекулы отвечает за связывание ТТГ с рецепторами и какая — за стимулирующее действие на щитовидную железу.

К настоящему времени антиген, к которому при диффузном токсическом зобе образуются тиреостимулирующие антитела, не установ-

лен. Однако показано, что образование тироидстимулирующих иммуноглобулинов лимфоцитами, взятыми от больных с диффузным токсическим зобом, стимулируется гомогенатами нормальной щитовидной железы человека.

Таким образом, наличие в сыворотке крови больных различных тироидстимулирующих иммуноглобулинов не объясняет полностью патогенез диффузного токсического зоба. Надо полагать, что в механизме его развития, помимо гуморального иммунитета, большое место занимают нарушения клеточно-опосредованного иммунитета. Патогенез диффузного токсического зоба представлен на рисунке 116.

Установлено, что при диффузном токсическом зобе значительно снижена супрессорная активность мононуклеарных клеток периферической крови, подобно тому, как это имеет место у больных системной красной волчанкой. У больных аутоиммунным тиреоидитом и раком щитовидной железы супрессорная функция лимфоцитов не была изменена по сравнению с группой практически здоровых лиц. Сниженная супрессорная функция лимфоцитов у больных с диффузным токсическим зобом не восстанавливается до уровня, наблюдаемого в группе практически здо-

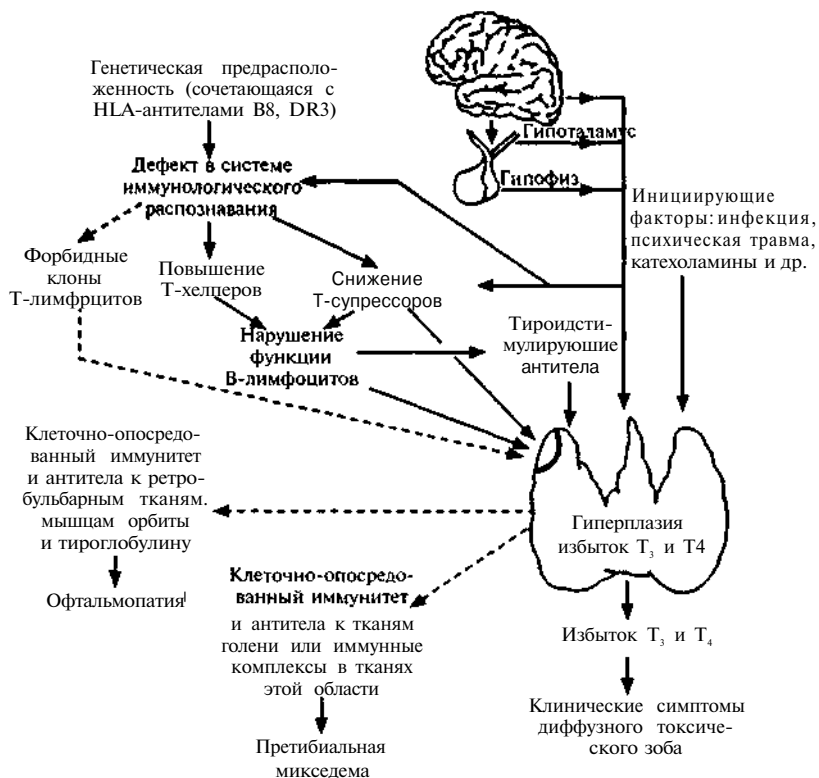


Рис. 116. Возможные механизмы патогенеза диффузного токсического зоба

ровых лиц даже после достижения у них эутиреоидного состояния в результате применения тиростатических препаратов. Эта сниженная активность Т-супрессоров является врожденным специфическим нарушением у лиц, предрасположенных к развитию этого заболевания.

В соответствии с теорией Вольпе (1978), аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб) развиваются в организме, имеющем дефект в системе «иммунологического распознавания». В этих условиях выживают и пролиферируют Т-лимфоциты, возникающие в результате спонтанной мутации и обладающие способностью реагировать с органоспецифическими антигенами (антигены щитовидной железы), т.е. появляются форбидные («запрещенные») клоны Т-лимфоцитов. Это обусловлено снижением другой субпопуляции Т-лимфоцитов Т-супрессоров, количество которых у больных диффузным токсическим зобом снижено. Некоторые из этих Т-лимфоцитов ведут себя как Т-помощники (хелперы) и, взаимодействуя с В-лимфоцитами, способствуют образованию ими органоспецифических антител. В одном случае такие подтипы Т- и В-лимфоцитов вовлечены в образование иммуноглобулинов, не оказывающих стимулирующего влияния на функцию щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит), в другом — в образование иммуноглобулинов, способных оказывать такое действие (диффузный токсический зоб).

Кроме того, Т-лимфоциты могут непосредственно участвовать в цитотоксических процессах (цитотоксические Т-лимфоциты) или продуцировать низкомолекулярные вещества — лимфокины, опосредующие иммунный ответ. Например, фактор, подавляющий миграцию лейкоцитов, секретируемый Т-лимфоцитами при условии повторного контакта их с антигеном, к которому ранее эти лимфоциты были сенсibilизированы. К лимфокинам относятся также и другие специфические белки: интерлейкины, интерферон, фактор некроза опухолей, которые принимают, как показано исследованиями последних лет, непосредственное участие в механизмах иммунного ответа.

Иммуноглобулины сыворотки крови больных с диффузным токсическим зобом и офтальмопатией могут вызывать у экспериментальных животных экзофтальм в отличие от иммуноглобулинов больных, у которых диффузный токсический зоб протекает без офтальмопатии (R. Stienne и соавт., 1976). Эти и другие данные послужили основанием для вывода о том, что диффузный токсический зоб и аутоиммунная (отечная) офтальмопатия являются двумя различными аутоиммунными заболеваниями, которые могут развиваться у одного и того же больного. Кроме того, антиген щитовидной железы больных диффузным токсическим зобом и антиген из ретроорбитальных мышц больных офтальмопатией в случае применения их в пробе *j* на угнетение (ингибицию) миграции лейкоцитов проявляют себя по-разному.

Образующийся на мембране тироцита комплекс антиген—антитело-комплемент обладает цитотоксическими свойствами, что приводит к повреждению щитовидной железы. Клетки-убийцы (киллеры, К-клетки), взаимодействуя с клетками-мишенями, которые прореагировали с

иммуноглобулинами, осуществляют деструкцию этих клеток. Возникает как бы замкнутая патологическая цепная реакция, конечным результатом которой является в одном случае диффузный токсический зоб, в другом — аутоиммунный тиреоидит. Роль аутоиммунных механизмов в развитии диффузного токсического зоба подтверждается сочетанием заболевания с носительством антигенов HLA-B8 и HLA-Dw3 и HLA-DR3, которые располагаются на шестой хромосоме рядом с геном, отвечающим за иммунореактивность организма,

Проведенные к настоящему времени многочисленные исследования по уточнению механизма патогенеза диффузного токсического зоба позволили получить данные, проливающие свет на патогенез диффузного токсического зоба, которые объясняют лишь отдельные звенья, но не весь механизм образования антител к рецептору ТТГ.

Как отмечалось выше, наличие врожденной недостаточности антигенспецифических Т-супрессоров создает нарушение равновесия между субпопуляциями Т-лимфоцитов и условия, при которых происходит нерегулируемый синтез тиростимулирующих антител. Этому способствует нарушенная реакция угнетения миграции макрофагов и лимфоцитов, наблюдаемая у больных диффузным токсическим зобом.

А. Weetman и соавт. (1985) считают, что первичный дефект имеется в тироцитах, способных экспрессировать антигены II класса (HLA-DR), активируя таким образом Т-хелперы с последующим образованием тиростимулирующих антител. Однако не исключено, что экспрессия генов HLA-DR является вторичной в ответ на образование лимфоцитами интерлейкина-2.

Еще в 1974 г. N.K. Jeme и соавт. высказали предположение о том, что первичное наличие антител (иммуноглобулинов) к антигенам щитовидной железы приводит к инициации образования вторичных антител — антиидиотипических антител, которые комплексируются с рецептором ТТГ и оказывают стимулирующее влияние на функцию щитовидной железы. Такие антиидиотипические антитела, комплексируясь с рецептором ТТГ, опосредуют (осуществляют) связывание как ТТГ, так и тиростимулирующих антител.

Инициации образования антител к рецептору ТТГ могут способствовать некоторые бактерии, в частности, *Yersinia enterocolitica*, которая обладает способностью специфически комплексироваться с ТТГ (М. Weiss и соавт., 1983). Было показано, что помимо *Yersinia enterocolitica*, другие бактерии, например микоплазма (J. Sack и соавт., 1989), также имеют белковую структуру (ТТГ-подобный рецептор), которая способна комплексироваться с ТТГ, что и иницирует образование антител к рецептору ТТГ. Не исключено, что перечисленные бактерии способны взаимодействовать с ТТГ-рецептором и иницировать образование соответствующих антител лишь при участии макрофагов и лимфокинов, секретируемых этими макрофагами.

В литературе, посвященной диффузному токсическому зобу, неоднократно подчеркивалась роль психической травмы, эмоционального стресса в развитии заболевания. Многолетние наблюдения позволили В.Г. Баранову (1977) сформулировать представление о нейроциркуля-

торной дистонии как предстатии диффузного токсического зоба. Нейроциркуляторная или вегетососудистая дистония является самостоятельным заболеванием, имеет ряд симптомов (раздражительность, общую слабость, быструю утомляемость, сердцебиение и др.), которые присутствуют при легком тиротоксикозе. Однако патогенетически это два самостоятельных заболевания. Более того, проведенные в различных странах эпидемиологические исследования не подтверждают того, что эмоциональный стресс может играть этиологическую роль в развитии диффузного токсического зоба.

И все же следует иметь в виду, что при стрессе повышается секреция гормонов мозгового вещества надпочечников (адреналин и норадреналин), которые, как известно, увеличивают скорость синтеза и секреции тироидных гормонов. С другой стороны, стресс активирует гипоталамо-гипофизарную систему, усиливает секрецию кортизола, ТТГ, что может служить триггером — пусковым моментом в механизме развития диффузного токсического зоба. По мнению большинства исследователей, эмоциональный стресс участвует в развитии диффузного токсического зоба путем влияния на иммунную систему организма. Установлено, что эмоциональный стресс приводит к атрофии вилочковой железы, снижает образование антител, уменьшает концентрацию интерферона в сыворотке крови, повышает предрасположенность к инфекционным заболеваниям, увеличивает частоту аутоиммунных заболеваний и рака.

Симпатическая нервная система, имеющая адренергические рецепторы на капиллярах, тесно соприкасающихся с мембранами фолликулов щитовидной железы, может принимать участие в изменении биогенных аминов или изменять отдельные белки, являющиеся компонентами мембраны. В организме с нарушенной иммунной системой такие повторные изменения могут вызывать различные аутоиммунные реакции.

Нельзя исключить роль различных вирусов, которые, взаимодействуя с белками мембраны тироцита и образуя иммунные комплексы, могут стимулировать синтез антител к макрокомплексу «вирус—антитела—мембрана тироцита» или, нарушая структуру белка отдельных участков мембраны, изменяют таким образом ее антигенные свойства. Выше отмечалась роль микоплазмы и *Yersinia enterocolitica* в инициации образования антител к рецептору ТТГ. И в том, и в другом случае вирус или бактерии являются триггером аутоиммунной реакции.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Больные с диффузным токсическим зобом предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную раздражительность, нервозность и легкую возбудимость, нарушение сна, иногда — бессонницу, потливость, плохую переносимость повышенной температуры окружающей среды, сердцебиения, иногда — на боли в области сердца колющего или сжимающего характера, повышенный аппетит и, несмотря на это, похудение, диарею.

Щитовидная железа диффузно увеличена, но степень ее увеличения часто не соответствует тяжести заболевания. Как правило, у мужчин при выраженной клинической форме диффузного токсического зоба щитовидная железа увеличена незначительно, пальпируется с трудом, так как

увеличение происходит в основном за счет боковых долей железы, которые плотно прилегают к трахее. В большинстве случаев железа диффузно увеличена до II—III степени, плотная при пальпации, что может создавать впечатление узлового зоба, особенно при несимметричном ее увеличении. Кровоснабжение железы повышено, и при надавливании на нее фонендоскопом прослушивается систолический шум.

Существует несколько классификаций степени увеличения щитовидной железы. В нашей стране широко применяется классификация, предложенная О.В. Николаевым в 1955 г. и незначительно модифицированная в последующем (О.В. Николаев, 1966). В соответствии с этим различают:

0 — щитовидная железа не пальпируется;

I степень — пальпаторно определяется увеличение перешейка щитовидной железы;

II степень — пальпаторно определяются увеличенные боковые доли щитовидной железы;

III степень — визуально определяется увеличение щитовидной железы («толстая шея»);

IV степень — значительное увеличение щитовидной железы (зоб ясно виден);

V степень — зоб огромных размеров.

I и II степени относят к увеличению щитовидной железы, а III—V степени увеличения щитовидной железы является собственно зобом.

Наряду с этим до последнего времени применялась и классификация, предложенная ВОЗ. В соответствии с этой классификацией различают следующие степени увеличения щитовидной железы: 0 — щитовидная железа не пальпируется; Ia — щитовидная железа отчетливо пальпируется, но визуально не определяется; Ib — щитовидная железа пальпируется и определяется визуально в положении с запрокинутой головой; II — щитовидная железа определяется визуально при нормальном положении головы; III — зоб виден на расстоянии; IV — очень большой зоб.

В 1992 г. эта классификация была пересмотрена и предложено различать: 0 — зоб не виден и не пальпируется; I степень — на шее пальпируется образование, соответствующее увеличенной щитовидной железе, смещаемое при глотании, но не видимое при нормальном положении шеи; при этом в щитовидной железе может пальпироваться один или несколько узлов, даже при неувеличенной щитовидной железе; II степень — щитовидная железа пальпируется и отчетливо видна при нормальном положении головы.

Развитие клинических признаков диффузного токсического зоба связано с избыточной секрецией тиреоидных гормонов и их влиянием на различные органы и ткани, в частности, с повышением образования тепла (калоригенное действие), увеличением потребления кислорода, что отчасти связано с разобщением окислительного фосфорилирования. Большинство эффектов избытка тиреоидных гормонов опосредуется через симпатическую нервную систему: тахикардия, тремор пальцев рук, языка, всего туловища (симптом телеграфного столба), потливость, раздражительность, чувство беспокойства и страха.

Нарушения сердечно-сосудистой деятельности проявляются в виде тахикардии (пульс даже в период ночного сна более 80 ударов в минуту), повышения систолического и снижения диастолического артериального давления (увеличение пульсового давления), приступов мерцательной аритмии, появления ее постоянной формы с развитием сердечной недостаточности. Тоны сердца громкие, на верхушке сердца прослушивается систолический шум. Сосуды кожи расширены (компенсаторная реакция для отдачи тепла), в связи с чем она теплая на ощупь, влажная. Помимо этого, на коже у некоторых больных выявляется витилиго, гиперпигментация складок кожи, особенно в местах трения (шея, поясница, локоть и др.), крапивница, следы расчесов (зуд кожи, особенно при присоединении поражения печени), на коже головы — алопеция (локальное выпадение волос). Сердечно-сосудистые изменения обусловлены действием избытка тиреоидных гормонов на сердечную мышцу, что приводит к нарушению многих внутриклеточных процессов (разобщение окислительного фосфорилирования и др.), формированию синдрома тиротоксического сердца.

При обследовании на ЭКГ, помимо синусовой тахикардии, может выявляться синусовая аритмия, высокий вольтаж зубцов, ускорение или замедление предсердно-желудочковой проводимости, отрицательный или двухфазный зубец Т, мерцательная аритмия.

У лиц пожилого возраста тиротоксикоз может проявляться исключительно приступами мерцательной аритмии, что представляет определенную трудность для диагностики заболевания. В межприступный период у таких больных общее состояние остается удовлетворительным, и число сердечных сокращений может быть в пределах нормы. При этом клинические проявления сердечной недостаточности плохо поддаются лечению препаратами наперстянки. Исследование функции щитовидной железы, определение уровня тиреоидных гормонов в крови, проведение пробы с тиролиберином или угнетением с T_3 помогает своевременной диагностике диффузного токсического зоба у лиц старшего и пожилого возраста.

Повышенное образование тепла вследствие повышения обмена веществ под влиянием тиреоидных гормонов приводит к повышению температуры тела: больные отмечают постоянное чувство жара, ночью спят под одной простыней (симптом простыни).

Отмечается повышенный аппетит (у лиц пожилого возраста аппетит может быть снижен), жажда, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, диарея, умеренное увеличение печени, а в некоторых случаях — даже незначительно выраженная желтуха. При обследовании выявляются повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови и избыточная задержка сульфобромфталейна. Больные худеют. В тяжелых случаях не только исчезает подкожный жировой слой, но и уменьшается объем мышц. Развивается мышечная слабость как следствие не только изменения мышц (катаболизм белка), но и поражения периферической нервной системы. При этом заболевании выявляется слабость мышц проксимальных отделов конечностей (тиротоксическая миопатия). Сравнительно редко развивается тиротоксический периоди-

ческий паралич, который может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов и даже дней. Более часто это состояние встречается у японских и китайских больных, страдающих диффузным токсическим зобом. В патогенезе его определенная роль отводится снижению концентрации калия в сыворотке крови. Прием препаратов калия иногда приводит к прерыванию этих симптомов и предупреждает появление новых приступов.

Глубокие сухожильные рефлексы повышены, выявляются тремор вытянутых пальцев рук, гиперкинезия (суетливость), у детей — хореоподобные подергивания. Иногда тремор рук настолько выражен, что больным с трудом удается застегнуть пуговицы, изменяется почерк и характерен «симптом блюдца» (при нахождении в руке пустой чашки на блюде издается дребезжащий звук как результат мелкого тремора кистей рук).

Под влиянием тиреоидных гормонов наблюдаются изменения в костной системе. У детей происходит ускорение роста. Катаболическое действие гормонов приводит к потере белка костной ткани (матрица кости), что проявляется остеопорозом. Боли в области спины и в костях имеют «остеопоротическое» происхождение.

Нарушения функции ЦНС проявляются раздражительностью, беспокойством, повышенной возбудимостью, лабильностью настроения, потерей способности концентрировать внимание (больной переключается с одной мысли на другую), расстройством сна, иногда депрессией и даже психическими реакциями. Истинные психозы встречаются редко.

Нарушения функции половых желез проявляются в виде олиго- или аменореи, снижением фертильности. У мужчин появляется гинекомастия как следствие нарушения обмена половых гормонов в печени и изменения соотношения эстрогенов и андрогенов. Снижаются либидо и потенция. Кроме того, проведенные нами исследования (М.И. Балаболкин и Т.В. Мохорт, 1983) показали, что у больных диффузным токсическим зобом имеется гиперпролактинемия, которая коррелирует с нарушениями функции половых желез.

Жажда и полиурия могут быть симптомами диабета в том случае, если у больного до заболевания была нарушена толерантность к глюкозе, а избыток тиреоидных гормонов способствует декомпенсации углеводного обмена вплоть до развития явного сахарного диабета.

При диффузном токсическом зобе в большинстве случаев имеются характерные изменения (блеск глаз и др.) со стороны глаз. Глазные щели расширены, что создает впечатление гневного, удивленного или испуганного взгляда. Широко расширенные глазные щели часто создают впечатление наличия экзофтальма. Однако экзофтальм характерен для офтальмопатии, которая нередко сочетается с диффузным токсическим зобом. Характерно редкое мигание (симптом Штельвага), пигментация век (симптом Еллинека), как правило при длительном и тяжелом течении заболевания.

При взгляде вниз между верхним веком и радужной оболочкой появляется участок склеры (симптом Грефе). При взгляде вверх также обнаруживается участок склеры между нижним веком и радужкой (симптом Кохера). Имеет место нарушение конвергенции глазных яблок (симп-

том Мебиуса). При взгляде прямо иногда выявляется полоска склеры между верхним веком и радужной оболочкой (симптом Дельримпля). Развитие этих симптомов связано с усилением тонуса гладких мышечных волокон, участвующих в поднимании верхнего века, которые иннервируются симпатической нервной системой.

Аутоиммунная офтальмопатия — самостоятельное аутоиммунное заболевание, представляющее собой комплексное поражение тканей орбиты и сопровождающееся инфильтрацией, отеком и пролиферацией ретробульбарных мышц, клетчатки и соединительной ткани. В течение десятков лет офтальмопатия описывалась под названием отечного экзофтальма, злокачественного экзофтальма, нейродистрофического экзофтальма, орбитопатии, эндокринного экзофтальма, тиротоксического экзофтальма и др. Различные приведенные названия отражают попытку связать патогенез офтальмопатии с перечисленными состояниями. Лишь в последние годы удалось получить убедительные доказательства в пользу аутоиммунного генеза офтальмопатии. Аутоиммунная офтальмопатия может встречаться как самостоятельное, независимое от тиротоксикоза заболевание, в сочетании с диффузным токсическим зобом или с претибиальной микседемой. Описаны многочисленные сочетания аутоиммунной офтальмопатии с аутоиммунным тиреоидитом, протекающим с нормальной или пониженной функцией щитовидной железы. По данным различных авторов, частота аутоиммунной офтальмопатии в сочетании с диффузным токсическим зобом составляет от 5 до 20%. Применение для диагностики аутоиммунной офтальмопатии УЗИ, компьютерной или МР-томографии показало, что аутоиммунная офтальмопатия в различной степени ее проявления встречается более часто, чем считалось раньше, и ее распространенность составляет до 40—50% у больных, страдающих диффузным токсическим зобом.

Аутоиммунная офтальмопатия чаще встречается у мужчин, причем у лиц белой расы она встречается, по данным различных авторов, в 4—6 раз чаще, чем у индейцев, проживающих в тех же районах. Показано, что использование радиоактивного йода для лечения диффузного токсического зоба удваивает частоту развития аутоиммунной офтальмопатии, в то время как хирургическое лечение или медикаментозная терапия диффузного токсического зоба не являются факторами риска развития аутоиммунной офтальмопатии. Аутоиммунную офтальмопатию следует отличать от глазных симптомов, описанных выше и являющихся частью синдрома тиротоксикоза.

Характерным для аутоиммунной офтальмопатии является наличие экзофтальма. Кроме этого, больные предъявляют характерные жалобы на боли в глазных яблоках, ощущение «песка в глазах», слезотечение, светобоязнь. Постоянно выявляются отечность век, инъекция сосудов склеры и новообразование сосудов (плохой прогностический признак). Как правило, экзофтальм при аутоиммунной офтальмопатии несколько асимметричный, может быть односторонним, сочетается с отеком, инфильтрацией век и конъюнктивитом. Отсутствует параллелизм в течении диффузного токсического зоба и офтальмопатии.

В норме протрузия глазного яблока составляет 16—19 мм. Различают три степени офтальмопатии, при которых протрузия глазного яблока увеличивается на 3—4 мм, 5—7 мм и свыше 8 мм соответственно. Американская ассоциация по заболеваниям щитовидной железы предлагает изменения глаз при диффузном токсическом зобе подразделять на следующие классы: «О» — отсутствие каких-либо изменений: 1-й класс — только ретракция верхнего века, которая достаточно выражена при наличии тиротоксикоза и спонтанно исчезает при эутироидном состоянии; 2-й класс — к указанным выше изменениям присоединяется отек мягких тканей (периорбитальный отек), иногда с отеком и покраснением конъюнктивы; 3-й класс — к перечисленным симптомам присоединяется экзофтальм, и протрузия глазного яблока увеличивается на 3—4 мм; 4-й класс — увеличение протрузии глазного яблока на 5—7 мм, по сравнению с нормой, и вовлечение в воспалительный патологический процесс глазных мышц; 5-й класс — из-за выраженного экзофтальма в патологический процесс вовлекается роговица (кератит); 6-й класс — из-за изменений на глазном дне и вовлечения в процесс зрительного нерва наблюдается снижение остроты зрения.

Таким образом, в последней классификации к собственно офтальмопатии следует отнести классы 3—6, тогда как классы 0—2 следует отнести к глазным симптомам тиротоксикоза.

При значительной офтальмопатии (III степени) глазные яблоки выступают из орбит, веки и конъюнктивы отечны, воспалены, развивается кератит вследствие постоянного высыхания роговицы и ее изъязвления, что может привести к развитию «бельма» и снижению зрения вплоть до полной слепоты.

Изменения при аутоиммунной офтальмопатии преимущественно наблюдаются в мышцах глазницы, а также в слезных железах и ретробульбарной жировой клетчатке. Вовлекаются в патологический процесс все структурные элементы орбиты. Выявляется местная лимфатическая инфильтрация и интерстициальный отек, особенно мышц, объем которых увеличивается в 7—10 раз по сравнению с нормой. Увеличение вследствие этого объема орбиты приводит к появлению экзофтальма. Изменения в начальном периоде развития офтальмопатии характеризуются преимущественно явлениями инфильтрации перечисленных тканей, а при длительном течении аутоиммунной офтальмопатии в пораженных тканях развиваются уже необратимые явления фиброза. Последний приводит к ограничению движений глазного яблока, прогрессированию экзофтальма, ухудшению зрения вследствие венозного застоя в сосудах сетчатки.

Описаны случаи окклюзии центральной вены сетчатки, нейропатия глазного нерва, а также потеря зрения вследствие механического сдавления глазного нерва отечной, увеличенной в объеме ретробульбарной клетчаткой. При обследовании с помощью компьютерной томографии выявлены несколько вариантов патологических изменений в орбите:

- а) преимущественное увеличение объема глазодвигательных мышц,
- б) преимущественное увеличение объема ретробульбарной клетчатки, названное «смешанным типом» изменений, при котором выявляется уве-

личение почти в одинаковой степени и мышц, и клетчатки. Обследование орбит с помощью УЗИ выявляет увеличение протяженности ретробульбарного пространства, утолщение прямых глазодвигательных мышц и увеличение их акустической плотности. Ю.Т. Фишкина (1985) подчеркивает, что основным эхографическим признаком, отличающим стадию фиброза от инфильтративной стадии, является значительное увеличение акустической плотности мышц глаза. Повышенное ретробульбарное давление в результате лимфоидной инфильтрации, накопления жидкости и отека ретроорбитальных и ретробульбарных тканей не только приводит к выталкиванию глазного яблока из глазницы — экзофтальму, но и является причиной сдавления зрительного нерва с потерей зрения и может вызвать тромбоз вен сетчатки. Изменения в глазных мышцах приводят к диплопии.

Аутоиммунные механизмы развития офтальмопатии подтверждены многочисленными исследованиями. В мышцах глаза и ретробульбарной клетчатке имеет место характерная для аутоиммунных процессов инфильтрация CD⁴¹ и CD⁸⁴ лимфоцитами и макрофагами. На фибробластах из тканей орбит выявляется экспрессия генов HLA II класса. Аутоактивированные лимфоциты CD⁴¹ и CD⁸⁴ с участием макрофагов и различных цитокинов (γ -интерферон, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, β -трансформирующий фактор роста, факторы, активирующие рост и функцию фибробластов, и др.) стимулируют местные фибробласты, которые усиливают синтез гликозаминогликанов, являющихся гидробоными структурами, что и способствует мощному отеку и увеличению объема тканей орбиты. Последние способствуют местной гипоксии, которая, в свою очередь, усиливает синтез гликозаминогликанов.

Роль клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета в развитии аутоиммунной офтальмопатии неодинакова и зависит от профиля секретируемых цитокинов. Методом цепной полимеразной реакции установлено наличие 2 типов Т-хелперов в орбитальных тканях при диффузном токсическом зобе. Т-хелперы I типа секретируют γ -интерферон, а Т-хелперы II типа — интерлейкин-4 и 5. Интерлейкин-10 в незначительных количествах секретируется Т-хелперами обоих типов. В патогенезе офтальмопатии, по мнению авторов, ключевая роль принадлежит интерлейкину-4, а не γ -интерферону.

Пролиферация активированных Т-лимфоцитов стимулирует гуморальный иммунитет и образование антител к мышцам глазницы и фибробластам орбитальных тканей. Выявляются антитела к антигену с мол. м. 55, 64 и 95 кДа. При офтальмопатии, сочетающейся с диффузным токсическим зобом, в мышцах глаза, эндотелиальных и интерстициальных клетках выявляется экспрессия генов HLA-DR, но преимущественно гена белка-70 температурного шока.

Исследованиями последних лет установлено, что одним из антигенов, к которому образуются антитела при аутоиммунной офтальмопатии, является рецептор к ТТГ. Так, Н. Burch и соавт. (1994), используя антисыворотку к высокоиммунной части рецептора ТТГ человека (последовательность аминокислот 352—367), идентифицировали методом иммуноблоттинга несколько белков с мол. м. 95, 71 и 18 кДа, участвующих

щих в патогенезе аутоиммунной офтальмопатии, сочетающейся с диффузным токсическим зобом. Другая группа исследователей (R. Paseke и соавт., 1994) в ретроорбитальных мышцах, фибробластах, мононуклеарных клетках крови обнаружила транскрипты рецептора ТТГ. Более того, имело место образование гликозаминогликанов в культуре фибробластов под влиянием бычьего ТТГ, тогда как рекомбинантный ТТГ человека, даже в высокой концентрации, не стимулировал синтез гликозаминогликанов. Высказано предположение о наличии в орбитальных тканях лишь экстраклеточной части рецептора к ТТГ, который проявляет свойства нефункционального аутоантигена. Эти данные соответствуют результатам других исследований, в которых показано, что фибробласты содержат РНК, кодирующую внеклеточный домен рецептора ТТГ, и что при аутоиммунной офтальмопатии удалось обнаружить точечную мутацию, ведущую к замене треонина на пролин в экстраклеточном домене рецептора ТТГ (R. Bahn и соавт., 1993; A. Feliciello и соавт., 1993; R. Bahn и соавт., 1994). Такой мутантный рецептор к ТТГ, выявляемый в фибробластах при офтальмопатии и претибиальной микседеме, сочетающейся с диффузным токсическим зобом, может иметь, по мнению авторов, уникальные иммуногенетические свойства и участвовать в патогенезе аутоиммунной офтальмопатии. Этот аутоантиген фибробластов может распознаваться лимфоцитами, направленными против рецептора ТТГ при диффузном токсическом зобе. Последующая инфильтрация тканей орбиты активированными цитокинпродуцирующими лимфоцитами сопровождается, вероятнее всего, избыточным синтезом гликозаминогликанов и дополнительной пролиферацией фибробластов и вовлеченных в процесс тканей.

Претибиальная (локальная) микседема является также самостоятельным аутоиммунным заболеванием и встречается при диффузном токсическом зобе значительно реже (не более 4% популяции больных диффузным токсическим зобом), чем аутоиммунная офтальмопатия. Термин «претибиальная микседема» не соответствует современному взгляду на патогенез и развитие этой патологии. Некоторые авторы обозначают эти поражения кожных покровов как «дермопатия». С нашей точки зрения, правильнее обозначать такие изменения кожных покровов как «аутоиммунная дермопатия», которая почти всегда сочетается с наличием офтальмопатии. Как правило, поражается кожа передней поверхности голени, она становится отечной, утолщенной, с выступающими волосными фолликулами, пурпурно-красного цвета и напоминает кожу апельсина. Действительно, наиболее часто аутоиммунная дермопатия проявляется поражением кожи передней поверхности голени. Однако такие же поражения встречаются на коже тыльной поверхности и пальцах кисти. Поражение часто сопровождается значительной эритемой и зудом. Гистологически в периферическом слое кожи обнаруживаются отек, повышенная инфильтрация мукополисахаридами и избыточное количество муцина, которое как бы «расщепляет» пучки коллагена на отдельные коллагеновые волокна. Иногда аутоиммунная дермопатия, так же как и аутоиммунная офтальмопатия, возникает через 4—20 мес после лечения диффузного токсического зоба радиоактивным йодом.

\\кропатия — характерные изменения (отечность мягких тканей и подлежащих костных тканей в области кистей фаланги пальцев, кости запястья). На рентгенограммах выявляются субпериостальные образования костной ткани, которые выглядят, как пузыри мыльной пены. Эти изменения обычно сочетаются с тиротоксикозом, офтальмопатией и претибиальной микседемой. При отсутствии последних диагноз акропатии затруднителен, и в таких случаях необходима дифференциальная диагностика между акромегалией, легочной гипертрофической остеоартропатией. Для подтверждения диагноза акропатии необходимо сканирование пораженной области после внутривенного введения $^{99\text{Tc}}$ -пирофосфата. Вовлеченные в процесс мягкие и костные ткани почти избирательно поглощают, как и участки поражения претибиальной микседемы, указанный изотоп.

Особенностью клинического течения диффузного токсического зоба у детей и подростков является, как правило, отсутствие классических признаков заболевания и офтальмопатии. Сравнительно редко диффузный токсический зоб встречается у детей дошкольного возраста, тогда как частота заболевания увеличивается в подростковом возрасте, причем у девочек диффузный токсический зоб встречается в 5—7 раз чаще, чем у мальчиков. Такие больные предъявляют жалобы на повышенную утомляемость и общую слабость, снижение способности в концентрации внимания. Подростки начинают плохо учиться, пропускают школу, наблюдаются изменения в поведении. У девочек позже, чем обычно, появляются менархе и устанавливается менструальный цикл. Щитовидная железа не достигает в большинстве случаев размеров, наблюдаемых при диффузном токсическом зобе у взрослых. Клиническое и лабораторное обследование больных в таких случаях позволяет своевременно диагностировать заболевание и проводить необходимую терапию.

В.Г. Баранов (1977) предлагает следующие критерии для оценки степени тяжести тиротоксикоза. Тиротоксикоз I степени сопровождается нерезко выраженной симптоматикой, пульс не более 100 ударов в минуту, основной обмен не превышает +30%, признаков нарушения функции других органов и систем нет. Для тиротоксикоза II степени характерны отчетливо выраженная симптоматика при значительной потере массы тела, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, тахикардия 100—120 сокращений в минуту с эпизодами нарушения ритма, основной обмен от +30 до 60%. При тиротоксикозе III степени (висцеропатическая форма, которая без лечения может прогрессировать в кахексическую форму) наблюдаются выраженный дефицит массы тела, тахикардия свыше 120 ударов в минуту, нередко мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, поражение печени, основной обмен превышает +60%.

Большую опасность для жизни представляет тиротоксический криз, который встречается у 0,02—0,05% больных и обычно развивается под влиянием провоцирующих факторов. Среди них на первом месте стоит травма (хирургическое вмешательство на щитовидной железе или других органах, грубая пальпация щитовидной железы), непроходимость кишечника, психическая травма, инфаркт миокарда. Диабетический кетоацидоз, эмоциональный стресс, прием избыточного количества йода у лиц, проживающих в условиях йодной недостаточности, интеркуррент-

ные инфекции (часто пневмония), беременность, роды, радиойодотерапия. Тиротоксический криз чаще возникает при диффузном токсическом зобе, чем при других формах тиротоксикоза. Он почти исключительно встречается у женщин с диффузным токсическим зобом, чаще в теплое время года (летом) и в 70% случаев развивается остро.

Основное место в патогенезе тиротоксического криза отводится тироидным гормонам. Выше указывалось, что грубая пальпация, операция на щитовидной железе, психические травмы играют провоцирующую, «запускающую» роль в развитии тиротоксического криза, особенно у нелеченных или нерегулярно принимающих тиростатические препараты больных. Под влиянием перечисленных моментов происходит внутри tiroидальное высвобождение гормонов и поступление их в кровь. В некоторых случаях тироидные гормоны высвобождаются из связанного с белками (тироксинсвязывающий глобулин и др.) крови состояния под влиянием приема лекарств (салицилаты, клофибрат и др.), которые конкурируют с тироидными гормонами за связь с этими белками, особенно после окончания приема тиростатических препаратов.

В большинстве случаев при тиротоксическом кризе или в начале его развития выявляется повышение содержания T_3 и T_4 в сыворотке крови. Однако нет полной корреляции между уровнем тироидных гормонов в крови и степенью выраженности клинических проявлений тиротоксикоза. Это связано, вероятно, с тем, что внеклеточный уровень тироидных гормонов не соответствует их внутриклеточному содержанию. Установлено, что тироксин в связанной форме с транстиретином комплексируется мембранами клеток и T_4 транспортируется внутрь мембраны, где происходит его конверсия в T_3 , а последний поступает лишь после этого во внеклеточное пространство и в кровь или внутрь клеток. Не исключено, что при тиротоксическом кризе блокируется поступление образовавшегося в толще мембраны клетки T_3 в кровь, вследствие чего он далее транспортируется только к ядру и митохондриям клетки.

Избыток тироидных гормонов вызывает усиление катаболизма и ускорение окислительных процессов внутри клетки. Снижается масса тела больного, быстро расходуются источники энергии — уменьшается содержание гликогена и жира в печени. Катаболизм белков мышц сопровождается резкой мышечной слабостью. Повышение окислительных процессов на периферии (окисление жиров, углеводов и в последнюю очередь белков), с одной стороны, требует постоянного достаточного количества кислорода, а с другой — образуется избыточное количество тепловой энергии, которая вызывает гипертермию, иногда до 40°C. Наблюдаемые при этом тахикардия, тахипноэ, повышение систолического объема крови и систолическая артериальная гипертензия являются до известной степени компенсаторными реакциями для удовлетворения повышенной потребности периферических тканей в кислороде и рассредоточения образовавшейся тепловой энергии. Кроме того, тироидные гормоны могут оказывать прямое токсическое влияние на сердечную мышцу.

Эти факторы приводят к развитию сердечно-сосудистой недостаточности и мерцательной аритмии. Избыточное количество тироидных гормонов в крови вызывает нарушения функции ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

^Диффузный токсический зоб сопровождается повышением скорости Ббмена кортикостероидов в организме, усилением их распада, выведения и преимущественным образованием менее активных соединений. В результате при этом заболевании развивается относительная надпочечниковая недостаточность, которая усиливается при тиротоксическом кризе.

Кроме того, при тиротоксикозе вообще, а особенно при тиротоксическом кризе наблюдается активирование калликреин-кининовой системы, что проявляется резким повышением содержания брадикинина, кининогена, активности кининаз и других компонентов системы. Эти нарушения приводят к выраженным расстройствам микроциркуляции, развитию необратимой гипотензии и коллапса, которые являются неотъемлемой частью клинической картины финальной стадии тиротоксического криза.

Клиника тиротоксического криза сопровождается резким нарушением функций ряда систем и органов, в частности, ЦНС, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, а также печени и почек. Выражены психическое и двигательное беспокойство вплоть до острого психоза или, наоборот, сонливость (реже), дезориентация и даже коматозное состояние, высокая температура (выше 38° С), удушье, боли в области сердца, тахикардия, достигающая 150 ударов в минуту, иногда мерцательная аритмия. У пожилых больных повышение температуры может быть лишь незначительным. Частота сердечных сокращений, как правило, не соответствует повышению температуры, т.е. превышает таковую, наблюдаемую при гипертермии другой этиологии (инфекция и т. п.). Кожа горячая, гиперемирована, влажная от профузного пота, с гиперпигментацией складок. Боли в животе, сопровождающиеся тошнотой, диареей, иногда желтухой и редко — картиной острого живота. Часто — гепатомегалия, особенно при сердечно-сосудистой недостаточности. Увеличивается минутный объем и происходит перераспределение крови от внутренних органов на периферию для расщедоточения образующейся в избыточном количестве тепловой энергии. Нарушение функции печени может быть следствием такого перераспределения крови. Пульсовое давление и оксигенация венозной крови увеличиваются. Вследствие этого увеличивается клиренс как эндогенных гормонов, так и различных лекарственных препаратов, что необходимо иметь в виду при проведении терапии. При тиротоксическом кризе повышается чувствительность к β -адренергическим агонистам. Указанное диктует необходимость проведения мониторингирования показателей сердечно-сосудистой деятельности при лечении тиротоксического криза.

Выраженность психоневрологических симптомов тиротоксического криза имеет и прогностическое значение, так как прогрессирующая спутанность сознания, потеря ориентировки, заторможенность являются предвестниками тиротоксической комы, почти всегда заканчивающейся летально.

Неблагоприятным прогностическим признаком при тиротоксическом кризе служит желтуха, появление которой указывает на угрозу печеночной недостаточности.

Самым опасным осложнением тиротоксического криза является сердечно-сосудистая недостаточность. Дистрофия миокарда и снижение его функциональных резервов, развивающиеся при диффузном токсическом зобе, усугубляются гипоксией, выраженными метаболическими и микроциркуляторными нарушениями в течении тиротоксического криза. В этой связи около половины летальных исходов при тиротоксическом кризе связаны с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности.

В период тиротоксического криза наблюдается дальнейшее повышение содержания общего и свободного T_3 и T_4 в сыворотке крови, однако их определение не требуется для подтверждения тиротоксического криза. Большее значение имеет определение функции печени, почек и содержание электролитов в сыворотке крови. Восстановление нормального водно-электролитного баланса в период лечения является обязательным условием успешной терапии тиротоксического криза.

Диагноз диффузного токсического зоба основывается на результатах клинического обследования и подтверждается лабораторными данными. Необходимо отметить, что в поликлинических условиях чаще встречается гипердиагностика диффузного токсического зоба, и нередко среди лиц, поступающих в отделения эндокринологии с таким диагнозом, выявляются больные с неврастенией, нарушениями психики, нейроциркуляторной дисфункцией. Если у больного с диффузным токсическим зобом кисть теплая и влажная, то у больного неврастенией — холодная, влажная от липкого пота.

Похудение может наблюдаться при обоих состояниях, однако при нейроциркуляторной дисфункции, как правило, умеренное снижение веса сопровождается снижением аппетита, при диффузном токсическом зобе аппетит не только не снижен, но повышен. Несмотря на значительно больший прием пищи, у больных диффузным токсическим зобом уменьшение веса прогрессирует. Тахикардия исчезает в покое. В качестве теста для проведения дифференциальной диагностики рекомендуется простая, но релевантная процедура, заключающаяся в следующем. У больного в два часа ночи необходимо посчитать пульс. При нейроциркуляторной дистонии его частота будет ниже 80 ударов в минуту, а у больного диффузным токсическим зобом — свыше 80. Артериальное давление часто пониженное, но может быть в норме и умеренно повышенным. При этом пульсовое давление в обычных пределах, тогда как при диффузном токсическом зобе оно повышено. Повышение основного обмена до высоких цифр встречается при диффузном токсическом зобе, причем уровень холестерина в сыворотке крови у этих больных, как правило, снижен, тогда как при неврастении как основной обмен, так и содержание холестерина в сыворотке крови — в пределах нормы.

Близкая клиническая симптоматика (помимо диффузного токсического зоба и нейроциркуляторной дистонии — раздражительность, эмоциональная неустойчивость, плохой сон, чувство жара, повышенная плаксивость) имеет место при климактерическом неврозе. Если нейроциркуляторная дистония встречается чаще у лиц молодого возраста, то невроз климактерического периода — у лиц после прекращения менструального цикла (обычно 45—50 лет). Вместо характерного снижения массы тела наблюдается его повышение. Чувство «жара» не постоянно,

а Цмеют место характерные «приливы», длящиеся несколько секунд или минут и сменяющиеся иногда чувством зябкости. Помимо различия в клинической картине, при лабораторном обследовании выявляется достоверная разница в содержании тироидных гормонов в сыворотке крови.

В некоторых случаях при диффузном токсическом зобе имеется выраженная атрофия мышц, что необходимо дифференцировать от неврологических заболеваний, сопровождающихся миопатией.

Исключительно редко встречается тиротоксический периодический паралич, развивающийся спонтанно и внезапно и сопровождающийся почти полной обездвиженностью. При этом всегда имеет место гипокалиемия. Тиротоксический паралич можно предупредить введением препаратов калия и β -блокаторов.

Большое диагностическое значение имеет исследование содержания гормонов щитовидной железы в крови (общий и свободный T_4 , T_3 , тироксинсвязывающие белки). У больных с диффузным токсическим зобом уровень T_4 и T_3 в сыворотке крови повышен. Необходимо иметь в виду, что увеличение общего тироксина в сыворотке крови еще не является свидетельством повышения функции щитовидной железы. Встречается так называемый «синдром повышенного содержания тироксинсвязывающего белка» (семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия), для которого характерна высокая концентрация общего T_4 и тироксинсвязывающих белков (преимущественно альбумина) при нормальном показателе свободного T_4 , T_3 и ТТГ. Это наследственное заболевание, и у многих родственников таких лиц повышенный уровень T_4 при отсутствии клинических признаков тиротоксикоза сочетается с соответствующим увеличением концентрации тироксинсвязывающих белков. Данная патология наследуется как признак, сцепленный с X-хромосомой.

Кроме того, повышение уровня T_4 и T_3 в сыворотке крови встречается при синдроме резистентности к тироидным гормонам как доминантный признак, и данная патология связана с нарушением взаимодействия гормона с клеточными рецепторами.

В некоторых случаях выявляется нормальная концентрация T_4 и избыточное содержание T_3 в сыворотке крови — так называемый T_3 -токсикоз, клиническая картина которого не отличается от таковой обычно-го тиротоксикоза.

Необходимо отличать так называемый йод-базедов феномен — состояние, при котором клиническая картина тиротоксикоза развивается в случае применения препаратов йода в больших дозах, в том числе у лиц, находящихся в йоддефицитных районах. Развитие тиротоксикоза в этих случаях связывают с тем, что гиперплазированная щитовидная железа, которая постоянно встречается при йодной недостаточности, продолжает поглощать йод, как и ранее, хотя йодная недостаточность ликвидирована. Это, в свою очередь, приводит к избыточной секреции тироидных гормонов. Кроме того, нельзя исключить и другую возможность, когда в период йодной недостаточности наряду с диффузной гиперплазией имеются узлы, которые в условиях недостатка йода никак себя не проявляют, а при достаточном количестве йода начинают функционировать автономно, избыточно продуцируя тироидные гормоны.

Для диагностики диффузного токсического зоба широко используются радионуклидные методы исследования. Радиодиагностика выявляет повышенное поглощение радиоактивного йода, так же как и ^{99m}Tc . Наряду с определением поглощения радиоактивного йода проводится сканирование щитовидной железы, которое можно сочетать с пробой с трийодтиронином. Угнетение поглощения радиоактивного йода после приема T_3 исключает диагноз диффузного токсического зоба. Проведение пробы с трийодтиронином может привести (особенно у лиц пожилого возраста) к развитию сердечной недостаточности при наличии скрытой ИБС. В настоящее время вместо этого теста широко применяется проба с тиролиберином (рис. 117). Нормальный ответ секреции ТТГ на введение тиролиберина исключает диагноз диффузного токсического зоба, тогда как при его наличии повышения уровня ТТГ в сыворотке крови не происходит. При проведении пробы с тиролиберином следует иметь в виду, что некоторые фармакологические препараты (альдактон, сульпирид и др.), не меняя базальный уровень T_4 , T_3 и ТТГ в сыворотке крови, резко повышают ответ ТТГ на введение тиролиберина. Это связано с модуляцией рецепторов тиротрофов к тиролиберину или изменением гормонорецепторного взаимодействия T_3 в гипофизе.

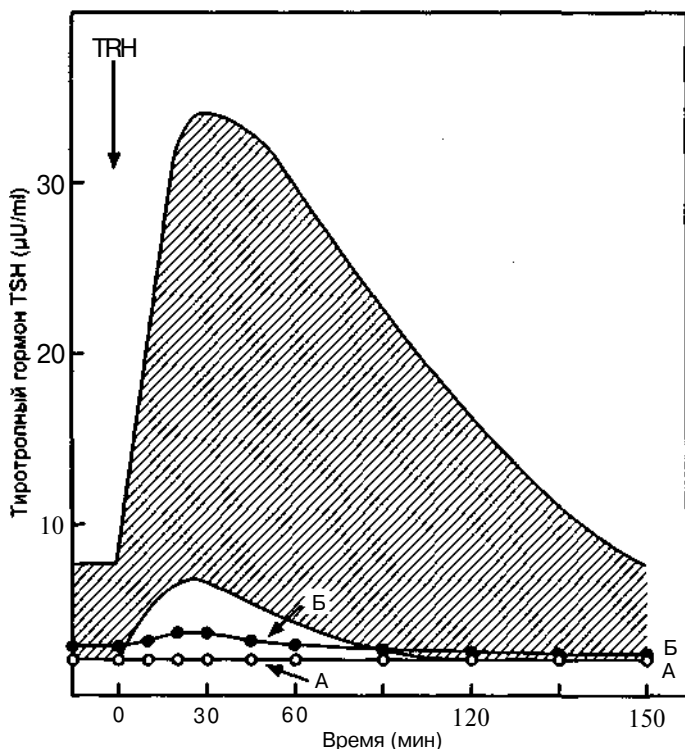


Рис. 117. Изменение уровня тиротропного гормона (ТТГ) на введение тиролиберина (ТРГ) при гипертиризме (А) и узловом токсическом зобе (Б)

Сравнительно редко причиной тиротоксикоза является тиротропинома — аденома передней доли гипофиза, продуцирующая ТТГ. Клиническая картина не отличается от таковой при диффузном токсическом зобе. При обследовании выявляется наряду с повышенными цифрами общего и свободного T_4 и T_3 высокий уровень ТТГ в сыворотке крови, который при диффузном токсическом зобе изредка в норме или чаще снижен.

Для дифференциальной диагностики диффузного токсического зоба и тиротоксической аденомы щитовидной железы необходимо сканирование как до, так и после стимуляции ТТГ. Наличие тироидстимулирующих антител свидетельствует о диффузном токсическом зобе, а отсутствие — о тиротоксической аденоме.

Тиротоксикоз, обычно легкой или средней тяжести, может быть при послеродовом, «безболезненном» или подостром тироидите, при которых низкое или неопределяемое содержание ТТГ в сыворотке крови сочетается с повышенным уровнем тироидных гормонов.

Обязательно необходима дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и тиротоксической фазы аутоиммунного тироидита. При аутоиммунном тироидите щитовидная железа диффузно увеличена и при пальпации ощущается неравномерность ее плотности, в то время как при диффузном токсическом зобе она более эластична и одинаковой плотности. Тиротоксикоз при аутоиммунном тироидите — легкой или в крайнем случае средней тяжести. Различно и время проявления клинической картины тиротоксикоза. При аутоиммунном тироидите более длителен анамнез, тогда как при диффузном токсическом зобе развернутая клиническая картина проявляется в течение более короткого периода. Однако антитела к тироглобулину и к тироидной пероксидазе выявляются как при диффузном токсическом зобе, так и при аутоиммунном тироидите, для которого характерен гипотироз даже после небольшого периода, в течение которого отмечалась невыраженная картина умеренного тиротоксикоза.

Диагностика аутоиммунной офтальмопатии при отсутствии тиротоксикоза представляет определенные трудности. Антитела к тироглобулину и к тироидной пероксидазе выявляются у 70—75% больных с офтальмопатией, и титр их значительно выше, чем у больных с диффузным токсическим зобом. При одностороннем экзофтальме необходимо исключить опухоль, кисту, эхинококк ретроорбитальной области. Для диагностических целей применяется ультрасонография (УЗИ) или компьютерная томография, реже — венография.

Выше указывалось, что претибиальная микседема чаще встречается в сочетании с диффузным токсическим зобом и офтальмопатией. При претибиальной микседеме титр ЛАТС-фактора, как и других тироидстимулирующих антител в сыворотке крови, повышен. Область кожи, пораженная претибиальной микседемой, концентрирует ^{99m}Tc -пирофосфат в большом количестве.

ЛЕЧЕНИЕ. Терапия диффузного токсического зоба — комплексная. Больной должен получать полноценное питание с достаточным количеством витаминов и микроэлементов. Необходимо восстановить нормаль-

ный сон, и с этой целью целесообразно использовать различные седативные препараты. При выборе последних следует иметь в виду, что барбитураты ускоряют метаболизм тироксина и, следовательно, такие препараты, как фенобарбитал, помимо седативного эффекта, будут снижать уровень тироидных гормонов в крови.

Для лечения диффузного токсического зоба применяются тиростатические препараты, препараты йода, комбинация седативных препаратов и β -блокаторов, радиоактивный йод, хирургическое вмешательство. При тиротоксикозе легкой степени проводят лечение йодом в сочетании с β -блокаторами и седативными препаратами. Йодиды применяются для предоперационной подготовки по поводу тиротоксикоза, а также вместе с анти tiroидными препаратами для терапии тиротоксического криза. Традиционно для этой цели используется раствор Люголя или насыщенный раствор йодида калия, который назначают в дозе от 1 до 10 капель в день. Люголевский раствор готовят по следующей прописи: *Kalii iodati 2,0; Iodi puri 1,0; Aq. deistill, ad 30,0*. В 5 каплях раствора содержится 180 мг йодидов.

Эффект терапевтических доз йодида (180—200 мг в день) проявляется уже через 2—3 недели: снижается уровень T_4 и T_3 в сыворотке крови, повышается реакция ТТГ на введение тиролиберина. Препараты йода тормозят биосинтез тироидных гормонов, при этом нарушается способность щитовидной железы поглощать из крови неорганический йод и снижается секреция T_4 и T_3 . Кроме того, уменьшается чувствительность железы к стимулирующему действию ТТГ, а при диффузном токсическом зобе — к влиянию тироидстимулирующих антител. Следует иметь в виду, что длительное использование препаратов йода может вести к усилению тиротоксикоза.

В таких случаях целесообразнее применять различные β -блокаторы (индерал, анаприлин, обзидан, атенолол, альпренолол, метопролол) по 40—60 мг в сутки, но доза в случае необходимости может быть увеличена до 100—120 мг в сутки, β -блокаторы уменьшают силу и частоту сердечных сокращений, блокируют положительный хронотропный и инотропный эффект катехоламинов. За счет замедления синусового ритма, уменьшения и исчезновения экстрасистолии, снижения АД и ударного объема β -блокаторы значительно уменьшают гиперфункцию тиротоксического сердца. Несмотря на отдельные публикации о положительном эффекте β -блокаторов в качестве монотерапии при диффузном токсическом зобе, такая терапия как самостоятельный метод лечения в настоящее время не рекомендуется. При внезапной отмене β -блокаторов могут наблюдаться явления усиления функции симпатно-адреналовой системы (тремор, потливость, раздражительность, слабость, сердцебиение), что диктует необходимость постепенной (в течение 3—5 дней) отмены β -блокаторов.

β -адренергический механизм опосредует только часть сопровождающих тиротоксикоз вегетативных и висцеральных расстройств и прямо не связан с выраженными метаболическими нарушениями (в том числе с расстройствами тканевого дыхания), которые во многом определяют тяжесть состояния. Вместе с тем клиническая практика показала, что фармакодинамический эффект β -блокаторов при тиротоксикозе выражен больше, чем можно было бы ожидать, исходя из представлений о механизме их действия. Как теперь установлено, они уменьшают пери-

ферическую конверсию тироксина в трийодтиронин, благодаря чему уже через 1 ч после введения β -блокаторов концентрация T_3 в крови снижается. Следует иметь в виду, что β -блокаторы и другие симпатолитики не являются средством этиотропного лечения и должны использоваться только как дополнительная патогенетическая терапия. Показано также применение резерпина по 0,1 мг 2—3 раза в день.

Клинический эффект приема йодидов — не только снижение и ликвидация явлений тиротоксикоза, но и уменьшение размеров, плотности и кровоснабжения щитовидной железы. У лиц, ранее лечившихся радиоактивным йодом или подвергавшихся хирургическому вмешательству, при этой терапии могут развиваться даже явления гипотироза.

В последние годы значительное распространение получило применение йодидов в виде иподата натрия (ораграфин или телепак), который, помимо прямого ингибирующего влияния на функцию щитовидной железы, снижает скорость образования T_4 из T_3 . Препарат назначают в дозе 1 г в день, и уже через 10—14 дней может наблюдаться восстановление эутиреоидного состояния.

Перхлорат калия, который поглощается щитовидной железой и конкурирует с йодом за связывание с йодконцентрирующей системой щитовидной железы и тем самым блокирует поглощение йода щитовидной железой, может применяться в период предоперационной подготовки в суточной дозе 600—800 мг. В настоящее время применяется крайне редко.

Препараты лития в виде карбоната лития в суточной дозе 900—1500 мг с успехом используются для лечения диффузного токсического зоба. Литий стабилизирует мембраны и тем самым снижает стимулирующее действие ТТГ и тиростимулирующих антител на щитовидную железу, уменьшая высвобождение гормонов из щитовидной железы, что приводит к уменьшению концентрации T_4 и T_3 в сыворотке крови. По скорости снижения клинических проявлений тиротоксикоза препараты лития сравнимы с препаратами йода. В отличие от йода препараты лития снижают скорость метаболизма тиреоидных гормонов. В этой связи карбонат лития применяется в комбинации с тиростатическими препаратами при необходимости быстро ликвидировать тиротоксикоз, а препараты йода не могут быть использованы из-за высокой к ним чувствительности. Карбонат лития может быть использован при диффузном токсическом зобе в качестве монотерапии. Эутиреоидное состояние достигается быстро, но через 3—4 месяца щитовидная железа «выскальзывает» из-под влияния ионов лития с рецидивом клинических проявлений тиротоксикоза. Применяя терапевтические дозы препаратов лития, при которых концентрация лития в крови не должна превышать 1 мэкв/л, необходимо иметь в виду возможность появления признаков его токсического действия (тошнота, рвота, нарушение сердечной деятельности, судороги и даже кома). Поэтому лечение карбонатом лития следует проводить под контролем его содержания в крови.

Из методов консервативной терапии широко применяется лечение тиростатическими препаратами, среди которых наиболее распространены производные имидазола (мерказолил, карбимазол, метимазол) и тиоурацила (пропилтиоурацил).

Мерказолил блокирует образование тироидных гормонов на уровне органотропности и взаимодействия моно- и диодтирозина, а также тормозит йодирование тирозиновых остатков тироглобулина. Пропилтиоурацил ингибирует, как и мерказолил, образование тироидных гормонов путем снижения активности пероксидазы и образования йодтиронинов из йодтирозинов. Кроме того, пропилтиоурацил подавляет монодейодирование тироксина на периферии и его конверсию в T_3 . Как известно, дейодирование происходит только в микросомальной фракции клеток, и ферментная система, катализирующая эту реакцию, состоит из дейодиназы-5, дейодирующей T_4 с переходом его в T_3 , и дейодиназы-5, дейодирующей T_4 с переходом его в об. T_3 . Поэтому эффект действия от использования пропилтиоурацила наступает быстрее, чем при применении мерказолила.

Лечение пропилтиоурацилом начинают с суточной дозы 300—600 мг (по 100—150 мг каждые 6 ч), и по достижении эутиреоидного состояния (обычно через 2—3 недели) доза препарата снижается до 200—400 мг (обычно на 2/3 от исходной) с постепенным ее уменьшением каждые 2—2,5 недели до поддерживающих доз — 50—100 мг в сутки.

Мерказолил назначают в дозе 40—60 мг (при легком тиротоксикозе — 30 мг). Указанная суточная доза должна быть разделена на 4 приема (каждые 6 ч). Обычно такая доза через 2—3,5 нед приводит к уменьшению симптомов тиротоксикоза, масса тела больных увеличивается. С момента наступления эутиреоидного состояния доза антигипотиреоидных препаратов постепенно снижается (мерказолила — до 5—10 мг в день). Прием поддерживающих доз антигипотиреоидных препаратов продолжается до 1 — 1,5 лет. Преждевременная отмена препарата приводит к рецидиву тиротоксикоза и необходимости назначать вновь высокие дозы антигипотиреоидных препаратов.

При длительном приеме тиростатических препаратов вследствие длительного и значительного (ниже нижней границы нормы) снижения уровня тироидных гормонов в крови и при условии восстановления функции обратной связи (гипофиз—щитовидная железа) усиливается секреция ТТГ, что приводит к стимуляции (гиперплазии) щитовидной железы и увеличению ее размеров (струмогенное действие). Для предупреждения такого действия антигипотиреоидных препаратов рекомендуется прием небольших доз тироидных гормонов (0,05—0,1 мкг тироксина в день), причем дозу тироксина подбирают так, чтобы состояние больного оставалось эутиреоидным.

В ряде публикаций показано, что при комбинированном применении тиростатиков с тироксином снижается (до 35%) частота рецидивов диффузного токсического зоба по сравнению с больными, у которых терапия в течение 18 месяцев проводилась только тиростатиками. В. Melver и соавт. (1996) обследовали и лечили 111 больных с диффузным токсическим зобом, которые в течение первого месяца получали 40 мг карбимазола (аналог мерказолила). После рандомизации больных разделили на две группы: монотерапия карбимазолом (первая группа — 52 больных) и комбинированная терапия — карбимазол + L-тироксин (вторая группа — 59 больных). Доза тироксина вначале составляла 100 мкг в сутки, а затем подбиралась индивидуально и поддерживалась на уровне,

необходимом для ингибирования секреции ТТГ. В течение 18 месяцев терапии концентрация тироидстимулирующих антител снижалась с $23,4 \pm 28,4$ до $3,4 \pm 7,3$ ЕД/л (первая группа) и $30,6 \pm 35,0$ до $5,3 \pm 12,1$ ЕД/л (вторая группа). У 8 больных первой группы наблюдался рецидив диффузного токсического зоба через 6 ± 4 мес после окончания терапии. У такого же числа больных (8 человек), получавших комбинированную терапию (вторая группа), наблюдался рецидив диффузного токсического зоба через 7 ± 4 мес после окончания терапии. Эти данные убедительно показывают, что комбинированная терапия (карбимазол + тироксин) не снижает частоту рецидива диффузного токсического зоба.

Кроме того, в последние годы были опубликованы сообщения японских авторов об одинаковой терапевтической эффективности малых (10 мг) и больших (40 мг) доз тиростатических препаратов при лечении диффузного токсического зоба. С целью подтверждения этих данных было проведено многоцентровое (15 европейских клиник) исследование, в котором 251 больной получал 10 мг, а 258 больных — 40 мг метимазола. У больных определяли содержание тироидстимулирующих антител, тироидных гормонов, ТТГ и оценивали состояние щитовидной железы. Через 3 недели от начала лечения эутиреоидное состояние при больших дозах метимазола отмечалось у 65% больных по сравнению с 42% больных, получавших малые дозы препарата. Еще через 3 недели (6 недель от начала лечения) эутиреоидное состояние наблюдалось у 93% и у 78% соответственно. Через 12 недель от начала терапии клинические признаки тиротоксикоза присутствовали у 0,5% больных, получавших 40 мг, и у 4% больных, получавших 10 мг препарата. Результаты исследования убедительно показали преимущество больших доз тиростатических препаратов в начальной фазе диффузного токсического зоба.

Об эффективности анти tiroидной терапии можно судить по содержанию общего и свободного T_4 и T_3 , количеству тироксинсвязывающих белков. В период лечения необходимо учитывать, что в этих условиях щитовидная железа больше секретирует T_3 , чем T_4 , поэтому уровень T_4 при эутиреоидном состоянии может быть даже несколько снижен или находиться на нижней границе нормы. Больные, находящиеся на терапии тиростатиками, должны быть через каждые 3—4 мес обследованы (мониторинг веса, АД, пульс, определение свободного T_4 , T_3 , тироидстимулирующих антител). После окончания медикаментозного лечения больные должны находиться еще в течение 2—3 лет под диспансерным наблюдением.

В комплексной терапии диффузного токсического зоба показано применение иммуномодуляторов (декарис, Т-активин). Проведенные нами совместно с Н.А. Петуниной исследования показали, что иммуномодуляторы способствуют более быстрой нормализации функции щитовидной железы и восстановлению нарушенной функции иммунной системы. Это положительное влияние более выражено у Т-активина. Под влиянием декариса улучшение показателей иммунной системы наблюдалось лишь у лиц молодого возраста, тогда как у больных старше 60 лет прием декариса сопровождался ухудшением показателей функции иммунной системы. Поэтому Т-активин является препаратом выбора. Его назначают в виде 0,01%-го раствора в инъекциях по 1 мл в течение 5 дней

(подряд или лучше на 1, 3, 5, 7, 11-й дни). Курсы лечения повторяются 4—5 раз с интервалами в 3—4 недели. Декарис применяется по 150 мг 5 дней. Повторные курсы проводятся через 2—3 нед 2—4 раза.

Объективным контролем эффективности проводимого лечения (помимо клинической картины) является определение уровня T_4 , тироидстимулирующих антител в крови, и снижение концентрации этих антител является хорошим прогностическим показателем, позволяющим надеяться на успех консервативного лечения. Такие же данные можно получить при проведении пробы с угнетением трийодтиронином или пробы с тиролиберинном. Положительные результаты этих проб показывают, что функция щитовидной железы «ускользает» из-под влияния тироидстимулирующих антител (т.е. развивается иммунологическая ремиссия) и нормализуется функция системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа. Если, несмотря на длительную антитироидную терапию (1 — 1,5 года), уровень тироидстимулирующих антител в сыворотке крови не снижается или проба с угнетением T_3 или тиролиберинном отрицательная, дальнейшее продолжение консервативной терапии можно считать бесперспективным и рекомендовать в этих случаях хирургическое вмешательство или лечение радиоактивным йодом (по показаниям). Клиническая ремиссия диффузного токсического зоба, которая наступает сравнительно быстро под влиянием лечения антитироидными препаратами, должна перейти в иммунологическую ремиссию. Только в этом случае можно говорить о полном излечении диффузного токсического зоба. В противном случае наблюдаются рецидивы заболевания и необходимость использования альтернативных методов лечения. Длительное время был непонятен механизм воздействия тиростатиков на иммунную систему. Лишь в последние годы были получены данные, проливающие свет на эти вопросы. S. Nagataki и K. Eguchi (1992) и A. Weetman и соавт. (1992) показали, что антитироидные препараты снижают образование интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в тироцитах. Оба цитокина участвуют в патогенезе аутоиммунных процессов в щитовидной железе посредством стимуляции интратироидных Т-лимфоцитов и участия в различных воспалительных эффектах в щитовидной железе, а также стимуляции В-лимфоцитов — продуцентов антител. Таким образом, разрывается порочный круг, поддерживающий аутоиммунные процессы и процессы аутоагрессии в щитовидной железе.

Терапия антитироидными препаратами может в некоторых случаях сопровождаться побочными явлениями, к которым относится зуд и кожная сыпь, сравнительно быстро исчезающие при приеме антигистаминных препаратов. Реже встречается гранулоцитопения и даже агранулоцитоз (по данным различных авторов, от 0,02 до 0,3%), при наличии которых проводимое лечение следует прервать и использовать альтернативные методы лечения. Описаны также и другие осложнения медикаментозной терапии (артралгия, холестатический гепатит, некроз печени, невриты и выпадение волос). Некоторые авторы считают, что выпадение волос, умеренная лейкопения и артралгия являются не следствием побочного действия тиростатиков, а симптомами нормализации нарушенной до этого функции щитовидной железы. Перечисленные побочные явления чаще встречаются при применении производных тиро-

урачила. Производные имидазола (мерказолил, метимазол и карбимазол) являются более безопасными препаратами. Тем не менее больные до начала терапии тиростатиками должны быть предупреждены о возможных побочных явлениях и необходимости проведения общего анализа крови, особенно в период использования максимальных доз препарата, а также немедленно обращаться за медицинской помощью к лечащему врачу при появлении болей в горле или фурункулеза, воспалении слизистых, повышении температуры.

Хирургическое лечение показано при тиротоксикозе тяжелой степени, большом увеличении щитовидной железы, при наличии аллергических и других реакций к анти tiroидным препаратам, отсутствии эффекта от консервативной терапии, в том числе при тиротоксикозе у детей и беременных. Производится субтотальная субфасциальная резекция щитовидной железы по О.В. Николаеву, техника которой детально описана во многих руководствах по эндокринологии.

В период подготовки к операции больному проводят анти tiroидную терапию до возможно максимального снятия симптомов тиротоксикоза. Для предупреждения большой кровопотери во время операции (кровоточивость паренхимы поджелудочной железы) в течение 2 нед рекомендуется прием препаратов йода, которые не только снижают клинические проявления тиротоксикоза, но и уменьшают кровоснабжение щитовидной железы. Назначение препаратов йода сочетают с β -блокаторами, прием которых необходимо продолжить и в послеоперационном периоде.

Недопустима отмена анти tiroидной терапии у больных тиротоксикозом. Прежде всего это относится к β -блокаторам, резкая отмена которых особенно опасна у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца, поскольку в таких случаях часто развивается острая ишемия миокарда.

Кроме того, возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности у больных тиротоксикозом после резекции щитовидной железы, если предоперационная подготовка включала применение глюкокортикоидов и β -блокаторов. С целью профилактики послеоперационного тиротоксического криза рекомендуется продолжить тиростатическую медикаментозную терапию в течение 7–8 дней после субтотальной резекции щитовидной железы по поводу тиротоксикоза.

После тироидэктомии могут развиваться ранние осложнения (кровотечение, которое может вызвать асфиксию; парез возвратного нерва) и поздние (гипотироз, гипопаратироз). Возможен рецидив диффузного токсического зоба.

Лечение радиоактивным йодом показано в следующих случаях: при отсутствии эффекта от консервативной терапии, проводимой в течение длительного времени, наличии небольшого диффузного увеличения щитовидной железы у больного старше 40 лет; при рецидиве диффузного токсического зоба после хирургического вмешательства; при диффузном токсическом зобе, протекающем с выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью, которая не позволяет проводить длительный курс анти tiroидной терапии или осуществить хирургическое лечение.

Для этих целей используется ^{131}I , причем щитовидная железа больных, подвергающихся этому виду терапии, должна хорошо поглощать радиоактивный йод, что определяется предварительной радиоiodдиагностикой. Лечебная доза радиоактивного йода зависит не только от способности железы поглощать йод, но и от ее размеров и массы, которые определяют с помощью сканирования. Проводился сравнительный анализ результатов облучения щитовидной железы ^{131}I в лечебных дозах 6000—7000 рад (грейГр) и 3500 Гр. Среди 326 больных, получивших ^{131}I в дозе 7000 Гр, частота гипотироза через 7 лет после лечения составила около 40%, тогда как при дозах 3500 Гр лишь 8—9%. Большинство исследователей считают, что терапевтические дозы ^{131}I 3000—4000 Гр должны быть оптимальными для большинства больных, тогда как в некоторых случаях (тяжелый тиротоксикоз с проявлениями сердечно-сосудистой недостаточности) эти дозы могут быть увеличены до 5000—6000 Гр.

Лечение диффузного токсического зоба при беременности. Диффузный токсический зоб часто сопровождается нарушением менструального цикла, и беременность при тиротоксикозе средней и тяжелой степени тяжести наступает редко. В случае наличия беременности при лечении возникают дополнительные трудности по сохранению жизни плода, особенно в тех случаях, когда беременность желанна. При неконтролируемом тиротоксикозе — большая вероятность спонтанного прерывания беременности. Поэтому лечение необходимо проводить так, чтобы на протяжении всей беременности поддерживалось эутиреоидное состояние при наименьших дозах анти tiroидных препаратов.

Применение любых лекарственных препаратов нежелательно в течение I триместра беременности (возможность их тератогенного действия).

Поэтому при тиротоксикозе легкой степени анти tiroидные препараты можно не назначать. Следует подчеркнуть, что беременность сама по себе оказывает положительное влияние на течение диффузного токсического зоба, что проявляется в необходимости снижения дозы или даже отмены анти tiroидных препаратов в III триместре беременности. В случае необходимости использования тиростатиков предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу, который меньше проходит через плаценту по сравнению с мерказолилом. Однако можно применять и препараты группы имидазола. Лечение тиростатиками проводят максимально низкими дозами, и терапию рекомендуется начинать пропилтиоурацилом в суточной дозе 300—450 мг, а мерказолилом (карбимазолом или тиамазолом) в дозе 15—20 мг в день. По достижении эутиреоидного состояния доза тиростатиков снижается: пропилтиоурацила — до 50—150 мг, а мерказолила — до 5—15 мг в день.

У новорожденного могут выявляться признаки тиротоксикоза, которые носят кратковременный характер и обусловлены трансплацентарным переходом тироидстимулирующих антител. Как правило, тиротоксикоз не требует специфической терапии, и через 2—3 недели (период полужизни иммуноглобулина составляет около 20 дней) проходит без лечения. При выраженных проявлениях тиротоксикоза (значительная тахикардия, повышенная возбудимость, значительная потеря массы тела, превышающая физиологическую) назначается симптоматическая терапия. Тиростатики, как правило, не применяются.

Лечение тиротоксического криза начинают с введения больших доз тиростатических препаратов и, желательно, пропилтиоурацила в связи с тем, что, помимо блокады биосинтеза гормонов щитовидной железы, препарат оказывает и периферическое действие, уменьшая конверсию T_4 в T_3 . Первоначальные дозы составляют 600—800 мг; далее препарат вводят по 300—400 мг каждые 6 ч. Первоначальная ударная доза мерказолила — 60—80 мг и далее по 30 мг каждые 6—8 ч. Если больной не может принять препарат per os, его вводят через назогастральный зонд или в свечах по 25 мг каждые 6 ч.

Препараты йода вводят не раньше, чем через 1—2 часа после начала лечения тиростатиками; в противном случае происходит накопление йода в щитовидной железе, что после снижения дозы тиростатических препаратов вызывает усиление синтеза тироидных гормонов. Йодистые препараты вводят внутривенно: по 10 мл 10% раствора йодида натрия или по 1 мл раствора Люголя каждые 8 ч либо дают per os по 30—50 капель один раз в день или по 8—10 капель каждые 8 ч. Препараты йода, так же как и тиростатики, блокируют процессы органотропии йода, т.е. образование МИТ и ДИТ, а также снижают биосинтез тироглобулина и угнетают реабсорбцию коллоид и последующее высвобождение из него T_3 и T_4 .

Водорастворимые препараты глюкокортикоидов (ацетат кортизола, сукцинат гидрокортизона по 200—400 мг в сутки) вводят внутривенно. В случае их отсутствия можно применять дексаметазон по 2—2,5 мг 4 раза в день или эквивалентные дозы других препаратов. Глюкокортикоиды, помимо влияния на сердечно-сосудистую систему, уменьшают периферическую конверсию T_4 в T_3 и высвобождение тироидных гормонов из щитовидной железы.

Для ингибирования активности калликреин-кининовой системы с целью профилактики и терапии тиротоксического криза рекомендуется введение ингибитора протеаз трасилола или контрикала в дозе 40 000 ЕД в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия в виде внутривенной инфузии.

Наряду с перечисленными препаратами при тиротоксическом кризе применяют адrenoблокаторы, и в первую очередь β -адrenoблокаторы (индерал, обзидан, анаприлин), которые вводят внутривенно медленно по 1—2 мг каждые 3—4 ч. В случае применения per os доза препарата должна быть увеличена до 20—60 мг каждые 4—8 ч. У больных с наличием (или указанием в анамнезе) симптомов бронхиальной астмы следует применять селективные β -блокаторы — атенолол или метопролол. Помимо влияния на сердечно-сосудистые и психомоторные проявления тиротоксикоза, β -адrenoблокаторы снижают конверсию T_4 в T_3 . В случае сохранения на фоне проводимой терапии психомоторного возбуждения показано применение седативных средств, и препаратом выбора при этом является фенobarбитал, который, помимо непосредственного действия, ускоряет метаболизм и инактивацию T_3 и T_4 .

Возможно применение резерпина и гуанетидина (исмелин), однако эти препараты вызывают побочные явления в виде артериальной гипотонии, угнетения ЦНС; кроме того, их эффект развивается очень медленно.

В качестве жаропонижающих средств применять ацетилсалициловую кислоту и салицилаты не следует, так как они конкурируют с T_3 и T_4 за связь с тироксинсвязывающими белками крови и повышают уровень свободных T_3 и T_4 в крови. Для этих целей показан ацетаминофен или амидопирин, который наряду с жаропонижающим эффектом ингибирует активность каликреин-кининовой системы.

При сердечно-сосудистой недостаточности применяются препараты дигиталиса, диуретики, кислородотерапия.

В случае отсутствия эффекта от проводимого лечения и при наличии противопоказаний к применению β -адреноблокаторов проводится плазмаферез или гемосорбция, которая позволяет вывести избыток тиреоидных гормонов из организма.

Наряду с инфузией различных препаратов (йод, кортикостероиды и др.) в случае выраженных микроциркуляторных нарушений производится внутривенная инфузия 5% раствора глюкозы, реополиглюкина, гемодеза, раствора альбумина. Следует обратить большое внимание на необходимость поддержания нормального состояния энергетического, водного обмена, уровня электролитов в течение всего периода лечения.

Лечение офтальмопатии. При сочетании офтальмопатии с тиротоксикозом следует принять активные меры для ликвидации последнего. Некоторые исследователи предпочитают в таких случаях применять лечение радиоактивным йодом или оперативную терапию. Однако клиническая практика показывает, что в некоторых случаях офтальмопатия развивается или усиленно прогрессирует после проведения такой терапии. В большей степени это относится к терапии радиоактивным йодом, поэтому при сочетании диффузного токсического зоба с аутоиммунной офтальмопатией, даже при минимальных клинических проявлениях последней, проводить радиойодтерапию не следует.

Глазные симптомы диффузного токсического зоба (ретракция век и др.) по мере исчезновения симптомов тиротоксикоза также имеют тенденцию к регрессу. При значительно выраженном экзофтальме особое внимание необходимо уделять профилактике возможной инфекции (глазные капли с антибиотиками). Применение глазных капель, содержащих 5%-й раствор гуанетидина, уменьшает ретракцию век. Солнцезащитные очки уменьшают светобоязнь, а применение «искусственных слез» позволяет значительно уменьшить сухость глаз.

При офтальмопатии (экзофтальм, хемоз, периорбитальный отек) наряду с лечением тиротоксикоза рекомендуется прием кортикостероидов, например преднизолонa, начиная с больших доз (60—100 мг в сутки), и по достижении положительного эффекта (обычно через 2—2,5 недели) постепенное снижение дозы (продолжительность лечения 1,5—3 мес). Результаты некоторых авторов и наш собственный опыт позволяют рекомендовать следующую схему приема преднизолонa: 60—65 мг в течение первой недели; 50—55 мг — второй недели; 40—45 мг — третьей недели; 30—35 мг — четвертой недели; 20—25 мг — пятой недели; каждую последующую неделю доза уменьшается на 5 мг до 5 мг в день. Эту минимальную эффективную дозу рекомендуется принимать до окончания лечения (общая продолжительность лечения 2,5—3 мес). В случае, если на одной

из указанных доз отмечается ухудшение клинического течения офтальмопатии, необходимо дозу увеличить и затем снижать до минимально эффективной. Следует подчеркнуть, что при отмене глюкокортикоидов во избежание синдрома отмены необходимо в течение последней недели преднизолон оставить в дозе 2,5 мг в день или по 5 мг через день.

Если, несмотря на проводимое лечение, развиваются симптомы повышения давления в ретробульбарной области (резкая боль в глазных яблоках, чувство выталкивания глаз из орбит, ухудшение зрения вследствие сдавления глазного нерва), рекомендуется увеличить дозу глюкокортикоидов (иногда до 100 мг в сутки). Показано применение диуретиков и резерпина. Раньше считалось, что для терапии офтальмопатии глюкокортикоиды предпочтительнее вводить ретробульбарно. Приводились убедительные данные и аргументы в пользу ретробульбарного применения глюкокортикоидов. Исследованиями последних лет показано, что эффективность глюкокортикоидов при системном или ретробульбарном применении одинакова (L. DeGroot и соавт., 1995).

Некоторые авторы имеют удовлетворительные результаты при применении следующей схемы приема преднизолона: первые две недели по 100 мг ежедневно, а затем по 100 мг через день в течение до 12 недель, и далее постепенное снижение дозы. Nagayama и соавт. (1987) рекомендуют так называемую пульс-терапию метилпреднизолоном. Ежедневно в течение трех дней проводится внутривенная медленная (в течение 60 мин) инфузия 1 г метилпреднизолона сукцината натрия. Повторные курсы в случае необходимости повторяются несколько раз с недельными интервалами.

ПРОГНОЗ. При диффузном токсическом зобе благоприятный. Более чем у 60—70% больных ремиссия наступает под влиянием тиростатической терапии, приема препаратов йода. Часто ремиссия наступает спонтанно или в результате неспецифической терапии. Многочисленные работы, опубликованные в 1920—1940 гг., показывают, что под влиянием лечения, которое сейчас можно рассматривать как неспецифическое (санаторно-курортное лечение, физиотерапия, бальнеотерапия и др.), в 80—90% наступала ремиссия. Это можно объяснить опосредованным влиянием (иммуномодулирующее действие) перечисленных факторов на иммунную систему и восстановление иммунно-нейро-гормональных взаимоотношений. Приведенные данные подтверждают положение о возможности спонтанной ремиссии при диффузном токсическом зобе, как и при других аутоиммунных заболеваниях.

ТИРОТОКСИЧЕСКАЯ АДЕНОМА

Тиротоксическая аденома (болезнь Пламмера) — гипертиреоидное состояние, сопровождающееся высоким уровнем тироидных гормонов в крови и вызванное избыточно функционирующей автономной аденомой (или реже несколькими аденомами) щитовидной железы.

Заболевание в 3—5 раз чаще встречается у женщин в любом возрасте (с небольшим превалированием возраста 40—60 лет), особенно проживающих на территориях в условиях дефицита йода (территории, эндемичные по зобу). Нередко токсическая аденома встречается и у детей.

Тиротоксическая аденома, как правило, небольшого размера (около 2,5 см в диаметре), тогда как солитарный эутиреоидный узел всегда больших размеров (4—5 см в диаметре). Особенность функциональной активности тиротоксической аденомы в том, что она избыточно секретирует тиреоидные гормоны автономно, независимо от секреции ТТГ. Механизм, посредством которого аденома приобретает такую автономность, не полностью понятен. Исследованиями последних лет показано, что способность аденом к повышенной автономной функциональной активности связана с мутацией рецептора к ТТГ. J. Ragma и соавт. (1993) в 9 из 11 автономно функционирующих аденом щитовидной железы выявили мутации в 10-м экзоне гена рецептора ТТГ, который кодирует 7 трансмембранных фрагментов и С-терминальный домен рецептора. Две из указанных мутаций определялись в области локализации аланина 623 на гене рецептора ТТГ. Такой «мутированный» рецептор имеет нормальный механизм активирования аденилатциклазы и накопления цАМФ, но теряет способность нормального функционирования фосфолипазы С и соответственно гидролиза фосфатидил инозитол 4, 5-бисфосфата. В эксперименте было также показано, что трансфекция (перенос) нормального («дикого», или «естественного») рецептора ТТГ в другие клетки организма также повышает накопление цАМФ в этих клетках даже в отсутствие ТТГ. Эти данные частично объясняют возможность автономной функции аденомы щитовидной железы. К настоящему времени идентифицировано 26 активных мутаций в 19 различных участках рецептора ТТГ (S. Dremier и соавт., 1996). Было изучено 18 из 22 автономных гиперфункционирующих аденом, и все мутации явились причиной автономной гиперсекреции и тиротоксикоза.

Способность отдельных участков (узлов) щитовидной железы приобретать автономную функцию связана как с негенетическими, так и наследственными (эпигенетическими) механизмами, включая паракринные и аутокринные регуляторные процессы. Общепризнано, что для развития тиротоксической аденомы и ее автономной деятельности требуется 3—8 лет. Гистологически удаленная аденома состоит из скопления небольших фолликулов, выстланных гиперплазированным эпителием (фолликулярная аденома), и почти никогда не малигнизируется.

Клиническая картина тиротоксической аденомы идентична той, которая характерна для диффузного токсического зоба (снижение массы тела, одышка, сердцебиение, плохая переносимость жары), за исключением более выраженных симптомов поражения сердечно-сосудистой системы и миопатии. В некоторых случаях у женщин пожилого возраста основными жалобами являются сердцебиение и перебои сердечной деятельности — синусовая тахикардия или мерцательная аритмия, одышка, резкая мышечная слабость, приковывающая к постели, сонливость. Глазные симптомы тиротоксикоза могут иметь место, однако офтальмопатия при этом заболевании никогда не встречается.

~Ц#

При обследовании в одной из боковых долей щитовидной железы пальпируется узел; остальная часть железы, как правило, не пальпируется.

Лабораторные исследования чаще подтверждают значительное повышение уровня T_3 в сыворотке крови при умеренно повышенном или нормальном содержании T_4 . Некоторые аденомы секретируют йодопротеины, неактивные в гормональном отношении, в связи с чем содержание белковосвязанного йода может быть значительно повышено. Тиростимулирующие антитела у больных с тиротоксической аденомой не определяются. Радиойоддиагностика, особенно сканирование щитовидной железы, помогает выявить участки, усиленно поглощающие радиоактивный йод («горячий узел»). Поглощение его другими участками щитовидной железы может быть резко снижено или полностью отсутствует в связи с угнетением секреции ТТГ гипофизом. Пробы с подавлением T_3 и с тиролиберином — отрицательные, что свидетельствует об автономно функционирующей аденоме щитовидной железы.

Лечение тиротоксической аденомы — хирургическое. При наличии тяжелой формы тиротоксикоза в предоперационном периоде для ликвидации последнего применяют тиростатическую терапию (см. выше). В отдельных случаях (у больных в возрасте старше 40 лет) отдают предпочтение терапии радиоактивным йодом.

МНОГУЗЛОВОЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Тиротоксикоз может развиваться у больных, чаще всего у женщин, у которых многие годы имелся многоузловой эутироидный зоб. Повышенная секреция тироидных гормонов чаще происходит за счет оставшейся гиперплазированной ткани щитовидной железы (смешанный или базедофицированный зоб) и реже за счет гиперфункции узлов. Тиротоксикоз у больных с многоузловым эутироидным зобом провоцируется приемом больших количеств препаратов, содержащих йод, включая амиодарон, который содержит 37% йода.

В первом случае патогенез заболевания напоминает развитие диффузного токсического зоба, и в сыворотке крови таких больных обнаруживаются тиростимулирующие антитела. Сканирование щитовидной железы показывает наличие «холодных» узлов, однако, наряду с повышенным поглощением йода оставшейся диффузной тканью щитовидной железы, выявляются также «горячие», обычно небольших размеров узлы, продуцирующие в избытке тироидные гормоны.

Многоузловой эутироидный зоб часто выявляется на йоддефицитных территориях (эндемичных по зобу местностях) и гиперфункция таких узлов связана с повышением потребления йода. Это относится к случаям, когда йод поступал в организм с лекарственными веществами или с пищей (при повышенном потреблении йодированной соли). Клинически такой гипертироз раньше называли йод-Базедовым, а в настоящее время — гипертирозом, вызванным йодом.

Существовавшее ранее мнение, что рак щитовидной железы сопровождается явлениями гипо- или эутириоза, не совсем справедливо. В настоящее время появляется все больше публикаций о раке щитовидной железы, протекающем с клинической картиной тиротоксикоза (как правило, легкой степени тяжести), причем у некоторых больных фолликулярным раком и тиротоксикозом в сыворотке крови определяются тироидстимулирующие антитела.

Клиническая картина напоминает состояние при диффузном токсическом зобе, однако отсутствуют офтальмопатия и претибиальная микседема. В случае кровоизлияния в «горячий» узел наступает самоизлечение, а в дальнейшем такой узел трансформируется в кисту.

Лечение многоузлового токсического зоба — хирургическое. Рекомендуется применять при этом анти tiroидные препараты или терапию радиоактивным йодом, при которой требуются (с учетом размеров щитовидной железы и ее узлов) более высокие дозы ^{131}I , чем при лечении диффузного токсического зоба. Следует отдавать предпочтение хирургическому методу лечения в связи с тем, что, во-первых, многоузловой зоб часто вызывает сдавление трахеи и пищевода, а во-вторых, нельзя исключить возможности малигнизации узлов железы.

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ

Аутоиммунный (лимфоматозный) тиреоидит описан Х. Хасимото в 1912 г. Изучая гистологически щитовидную железу, удаленную у 4-х больных с диффузным зобом, он выявил изменение специфического морфологического строения железы с обязательным наличием 4-х характерных признаков: диффузная инфильтрация железы лимфоцитами; специфическое образование лимфоидных фолликулов; деструкция эпителиальных клеток и пролиферация фиброзной (соединительной) ткани, которая замещает нормальную структуру щитовидной железы. Заболевание чаще встречается у женщин (по данным некоторых авторов, соотношение лиц женского и мужского пола составляет 10—15:1) в возрасте 40—50 лет.

Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частым из всех заболеваний щитовидной железы. Его распространенность, по данным N. Matsliuga и соавт. (1990), среди детского населения составляет от 0,1 до 1,2% и от 6 до 10% среди женщин старше 60 лет. В общей популяции на каждые 10—30 взрослых женщин приходится 1 случай заболевания аутоиммунным тиреоидитом (N. Amino и H. Tada, 1995). Если частота клинически явного аутоиммунного тиреоидита составляет 1—1,38%, то наличие антител к пероксидазе выявляется в 10% случаев у практически здоровых взрослых женщин и в 5,3% случаев у практически здоровых мужчин (N. Amino, 1986).

В зависимости от размеров щитовидной и клинической картины аутоиммунный тиреоидит следует подразделять на: 1) хронический аутоиммунный тиреоидит (наиболее частая клиническая форма — увеличение щитовидной железы диффузное I или II—III степеней, как прави-

ло, без нарушения функции железы; могут отмечаться умеренные проявления тиротоксикоза или гипотироза); 2) гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита, или тиреоидит Хасимото (щитовидная железа плотная, диффузная, ее функция не нарушена, но чаще отмечаются умеренные нарушения ее функции — гипотироз или тиротоксикоз) и 3) атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита (щитовидная железа никогда не была увеличенной или раньше отмечалось умеренное увеличение щитовидной железы, а в момент обследования объем щитовидной железы не увеличен; функционально — гипотироз).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Антитела к щитовидной железе в сыворотке крови больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, впервые были обнаружены в 1956 г. В дальнейшем было установлено, что при этом заболевании выявляются антитела к тироглобулину, второму коллоидному антигену и к пероксидазе щитовидной железы (микросомальному антигену).

Титр анти tiroидных антител при аутоиммунном тиреоидите зависит от активности аутоиммунного процесса и может снижаться по мере увеличения длительности заболевания. Одного лишь наличия анти tiroидных антител еще недостаточно для повреждения структуры щитовидной железы. Для проявления цитотоксических свойств эти антитела должны кооперироваться с Т-лимфоцитами. Поэтому развитие аутоиммунного тиреоидита невозможно объяснить лишь механизмами гуморального иммунитета. Имеются многочисленные данные, подтверждающие участие механизмов клеточного иммунитета в патогенезе заболевания.

С помощью теста ингибиции миграции лейкоцитов показано, что при аутоиммунном тиреоидите Т-лимфоциты сенсibilизированы к антигенам щитовидной железы, в то время как при простом зобе и тиротоксической аденоме такая сенсibilизация лимфоцитов отсутствует.

Фактор, угнетающий миграцию лимфоцитов, определяется у большинства больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, при использовании в качестве антигена грубых экстрактов щитовидной железы, фракции микросом или митохондрий, полученных из клеток железы. В сыворотке крови лиц, страдающих заболеваниями щитовидной железы (нетоксический коллоидный зоб, рак железы), а также у больных с другими аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) такой фактор не определяется.

Представляет интерес тот факт, что у больных с аутоиммунным тиреоидитом, у которых применение tiroидных гормонов не приводит к уменьшению зоба, содержание фактора, угнетающего миграцию лимфоцитов, значительно выше по сравнению с теми больными, у которых прием tiroидных гормонов способствует регрессу аутоиммунного зоба. Кроме того, уровень фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов, при диффузном токсическом зобе и аутоиммунном тиреоидите не коррелирует с уровнем антител к различным компонентам щитовидной железы.

Для развития аутоиммунного процесса в щитовидной железе недостаточно одного факта высвобождения антигенов в кровь, как считалось раньше. При подостром тиреоидите почти постоянно наблюдается выход антигенов (тироглобулина) щитовидной железы в кровяное русло, одна-

ко это не ведет к развитию аутоиммунных процессов, которые наблюдаются при аутоиммунном тироидите.

Известно, что все клетки организма имеют иммунологическую толерантность, которая приобретается в перинатальный период при контакте неполовозрелых лимфоцитов с собственными антигенами. Различные отклонения этих процессов в такой критический период и образование отдельных клонов Т-лимфоцитов (дефект Т-супрессоров), способных взаимодействовать с собственными антигенами (антигены щитовидной железы), могут быть причиной нарушения такой толерантности и в последующем вести к развитию аутоиммунных заболеваний.

Вероятно, что внутренний фактор наследования аутоиммунных заболеваний связан с наличием таких клонов (популяций) Т-лимфоцитов. Для реализации наследственной предрасположенности к развитию аутоиммунного заболевания щитовидной железы необходимы дополнительно внешние факторы (вирусы, различные инфекции, лекарственные и другие ксенобиотики), которые активируют Т-хелперы, которые в свою очередь вовлекают в своеобразную цепную реакцию тироидспецифических В-лимфоцитов, а также субпопуляцию Т-γ и δ-клеток, Т-цитотоксических лимфоцитов, К-лимфоцитов (киллеров). Перечисленные Т-клетки (в частности, Т-киллеры) в кооперации с антитироидными антителами атакуют эпителиальные клетки фолликулов, способствуя их деструкции, что приводит к уменьшению функциональных элементов щитовидной железы. При этом локально образующиеся цитокины и лимфокины также обладают цитотоксичностью и участвуют в процессах деструкции щитовидной железы. Если К-лимфоциты потенцируют деструкцию (гибель, или киллинг) клеток-мишеней после их взаимодействия с антителами, то естественные киллеры (NK) обладают цитотоксичностью без предварительной сенсилизации. При аутоиммунном тироидите, по данным большинства исследователей (Y. Hidaka и соавт., 1992, и др.), выявляется повышенное количество как К-лимфоцитов, так и NK клеток. Их количество имеет прямую корреляцию со степенью деструкции железы при аутоиммунном тироидите. Медиатор NK цитотоксичности — фактор некроза опухолей (раньше имел название лимфотоксин) — высвобождается из тироидстимулированных лимфоцитов при аутоиммунном тироидите и играет важную роль в прогрессировании заболевания и развитии конечной его стадии — гипотироза. Помимо этого, тироциты, так же как и лимфоциты, могут продуцировать интерлейкин-1, обладающий различными воспалительными эффектами, и интерлейкин-6, стимулятор В-лимфоцитов. Оба цитокина, как и интерлейкин-2, участвуют в патогенезе аутоиммунного процесса. Образующийся в результате взаимодействия Т-лимфоцитов и NK клеток γ-интерферон способствует экспрессии генов I и II класса HLA-системы на поверхности тироцитов, которые, по данным Y. Iwatani и соавт. (1989), оказывают ингибирующее действие на аутоиммунный процесс, возможно, через повышение количества Т-супрессоров и последующее снижение активности Т-хелперов.

Патогенетическое значение различных антитироидных антител неодинаково. Антитела к тироглобулину имеют, по всей вероятности, наименьшее значение в нарушении структуры щитовидной железы и редко

проявляют комплементфиксирующую цитотоксичность. Не исключено, что они способствуют повреждению щитовидной железы «клетками-убийцами» (Т-киллерами). Определяются 7 эпитопов тироглобулина, которые отличаются друг от друга различными участками молекулы, связывающей антитела к тироглобулину. Комплексообразование тироглобулина с соответствующими антителами наблюдается на пептидном участке с последовательностью аминокислот 1097—1560. Антитела к тироглобулину в сыворотке крови здоровых лиц (выявляются у 2—4%) и больных аутоиммунным тиреоидитом реагируют с разными участками указанной области молекулы.

Антитела к тиреоидной пероксидазе (раньше называлась микросомальным антигеном) обладают способностью индуцировать комплемент-зависимую цитотоксичность и вызывать цитотоксические изменения в структурных элементах фолликулов щитовидной железы, играя важную роль в патогенезе данного заболевания. Постоянно выявляется прямая корреляция между титром этих антител и гистологическими изменениями в щитовидной железе, которые имеются при аутоиммунном тиреоидите. Поданным N. Amino и H. Tada (1995), они выявляются у здоровых женщин в 10%, а у здоровых мужчин — в 6% случаев.

Наряду с образованием перечисленных аутоантител происходит активирование образования антител к рецептору ТТГ. Образуются как тиреостимулирующие антитела, выявляемые в значительно меньшем титре и лишь у незначительного количества больных по сравнению с больными, страдающими диффузным токсическим зобом, так и ТТГ-блокирующие антитела (TSBA's или TB11) (J. Konishi и соавт., 1985; N. Amino и соавт., 1987). Наличие таких антител приводит к развитию атрофического аутоиммунного тиреоидита и гипотирозу.

При аутоиммунном тиреоидите, однако не во всех случаях, выявляются также антитела к тироксину и трийодтирониону, значение которых в патогенезе заболевания пока не установлено. Значение антител ко второму коллоидному антигену (CA₂) остается неясным.

Описаны антитела, стимулирующие и ингибирующие рост щитовидной железы. Так, у больных с гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита выявляются иммуноглобулины, стимулирующие рост щитовидной железы, а при атрофической форме аутоиммунного тиреоидита — антитела, ингибирующие рост железы (M. Zakaria и J. MacKenzie, 1990). Эти антитела не комплексируются с рецептором к ТТГ и не повышают активность аденилатциклазы. Кроме перечисленного спектра антител у больных аутоиммунным тиреоидитом могут выявляться антитела к компонентам цитозоля клетки — ДНК, тубулину и кальмодулину, что указывает на поликлональное активирование образования аутоантител при этом заболевании. Различия в клинических вариантах течения аутоиммунного тиреоидита, видимо, связаны с наличием и превалированием тех или иных аутоантител.

Изучение генов системы HLA показывает, что аутоиммунный тиреоидит сочетается с генами HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR5. Предполагается, что ген HLA-DR5 может быть вовлечен в механизм образования зоба, HLA-DR5 является акцептором Т-супрессоров и стимулирует их к высвобождению простагландинов, а HLA-DR3 индуцирует хелперную

функцию Т-лимфоцитов. Гипертрофическая форма аутоиммунного тироидита сочетается с генами HLA-DR5, тогда как атрофическая форма — с генами HLA-DR3 и HLA-B8. Следует отметить, что диффузный токсический зоб также сочетается с этими генами, тогда как послеродовой тиреоидит (см. ниже) с HLA-DR5.

Сочетание генов системы HLA с аутоиммунным тиреоидитом имеет расовое отличие. Так, в китайской популяции у больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, преобладают гены HLA-DR9 и HLA-Bw46 (F-WWang и соавт., 1988), тогда как в японской популяции — HLA-DRw53 (К. Honda и соавт., 1988) и HLA-B51 (М. Ito и соавт., 1988).

У родственников лиц, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, выявляются другие аутоиммунные заболевания: диффузный токсический зоб, пернициозная анемия, инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗД), надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза, гипопаратироз и другие заболевания.

При аутоиммунном тиреоидите гистологически обнаруживается диффузная (иногда очаговая) инфильтрация щитовидной железы лимфоцитами и плазматическими клетками. При этом фолликулы щитовидной железы разрушены, и базальная мембрана таких фолликулов повреждена. Для этой патологии характерно наличие больших эпителиальных оксифильных клеток, получивших название «клеток Ашкенази», которые могут встречаться и при других заболеваниях щитовидной железы. Наряду с лимфоидной инфильтрацией встречаются очаги фиброза, который по мере длительности заболевания занимает все больший процент в гистологической структуре щитовидной железы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. В течение первых лет заболевания жалобы и симптомы, как правило, отсутствуют. В последующем характерна различная степень гипотироза, которая может сопровождаться признаками уменьшения размеров щитовидной железы. Тиреоидит с клинической картиной тиротоксикоза, как правило, встречается в первые несколько лет развития заболевания и обусловлен наличием тиреоидстимулирующих антител при достаточном количестве нормальной структуры щитовидной железы, способной отвечать повышенной функцией на указанные антитела. Иногда повышенный эндогенный уровень тиреоидных гормонов обеспечивается пассивным их выходом из деструктивно пораженных аутоиммунным процессом фолликулов щитовидной железы. В том и другом случае тиротоксикоз носит временный характер, в дальнейшем по мере деструкции и уменьшения функционирующей ткани щитовидной железы он сменяется на некоторое время эутириозом, а затем — гипотирозом.

Основные жалобы больных связаны с увеличением щитовидной железы: чувство затруднения при глотании, затруднение дыхания, нередко небольшая болезненность в области щитовидной железы. Увеличение ее симметричное; железа, как правило, плотной консистенции и при пальпации определяется «неровность» — неодинаковой плотности и эластичности поверхность («узловатость»). Напряженность и небольшая болезненность щитовидной железы появляются при быстром увеличении ее размеров. При гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита

щитовидная железа увеличена, при атрофической форме размеры ее в норме или даже уменьшены. Снижение ее функции характерно для обеих форм аутоиммунного тиреоидита. Гипертрофическая форма тиреоидита в первые годы заболевания может протекать с явлениями тиротоксикоза, который, как правило, бывает легкой или средней тяжести. Изучая функциональное состояние щитовидной железы у больных аутоиммунным тиреоидитом, Н.А. Сакаева (1989) выявила клинически выраженный гипотироз различной степени у 36,5% обследованных больных; субклинический гипотироз, диагностированный с использованием пробы с тиролиберин — у 40,5%; гиперфункцию щитовидной железы — у 4,1%, и лишь у 18,9% — эутироидное состояние.

Сравнительно редко в литературе приводятся случаи, когда наблюдаемое на протяжении нескольких лет гипотироидное состояние при аутоиммунном тиреоидите сменяется не только на эутироидное, но даже на гипертироидное. Предполагается, что это может быть результатом изменения направленности аутоиммунного процесса — увеличением образования тиреоидстимулирующих антител или уменьшением, вплоть до полного исчезновения, антител, блокирующих связывание ТТГ с рецептором, образование которых имело место с момента развития аутоиммунного тиреоидита. Как в первом, так и во втором случае обязательным условием является наличие достаточного количества фолликулярной ткани щитовидной железы, способной продуцировать такое количество тироидных гормонов, которое необходимо для поддержания гипертироидного состояния.

При лабораторном исследовании выявляется наличие в сыворотке крови антител к различным компонентам (тироглобулину, пероксидазе, второму коллоидному антигену, тиреоидстимулирующие, тироидингибирующие, антитела к тироидным гормонам и др.) щитовидной железы. Частота обнаружения аутоантител зависит от чувствительности применяемой методики. Обычно антитела определяются методом гемагглютинации или агглютинации с использованием различных частиц (латекс и др.). С помощью этих методик антитела к тироглобулину у больных с гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита выявляются в 55—59% случаев, при его атрофической форме — в 59—62%, у больных с диффузным токсическим зобом — в 27—31%; антитела к тироидной пероксидазе — в 92—98%, в 92—97% и 79—87% соответственно. Применяя новый разработанный авторами радиоиммунологический метод, Н. Tamaki и соавт. (1991) показали, что почти у 70% больных с болезнью Хасимото (гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита) при отсутствии антител, определяемых с помощью методов агглютинации, выявлялись антитела к тироглобулину и тироидной пероксидазе при исследовании с помощью радиоиммунологического метода. Антитела к тироглобулину и тироидной пероксидазе при помощи радиоиммунологического метода выявляются в 100% случаев при гипертрофической и в 94%—100% при атрофической формах аутоиммунного тиреоидита (N.Amino и H. Tada, 1995).

Содержание белковосвязанного йода в сыворотке крови больных аутоиммунным тиреоидитом может быть повышено при нормальном уров-

не T_4 . Это связано с тем, что при этом заболевании увеличивается количество МИТ и ДИТ (некалоригенные йодпротеины) и снижается синтез тироксина. С другой стороны, при аутоиммунном тиреоидите возрастает количество других йодсодержащих белков (йодальбумин и др.). Дефект органотропности йода подтверждается пробой с перхлоратом калия. Уровень йодтирозинов в крови повышается; иногда это сочетается с увеличением содержания T_3 в сыворотке крови при эутироидном или даже гипотироидном клиническом состоянии больных.

При аутоиммунном тиреоидите выявляются также тироидстимулирующие антитела, и у 2—5% больных он сочетается с диффузным токсическим зобом (хаситоксикоз). В этих случаях гистологическое исследование щитовидной железы показывает, что наряду с картиной лимфоцитарного тиреоидита имеются участки гиперплазии щитовидной железы. При сканировании в таких случаях, наряду с низким поглощением йода щитовидной железой, имеются участки с высокой его аккумуляцией (характерна «пестрая» сканограмма). Пробы с подавлением T_3 и с тиролиберином могут быть отрицательными. Это свидетельствует о том, что стимуляция щитовидной железы находится под контролем не ТТГ, а тироидстимулирующих иммуноглобулинов. Отсутствие в таких случаях тиротоксикоза объясняется деструкцией большей части функционирующей ткани железы. Повышение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, которое встречается на ранних стадиях болезни, снижается при прогрессировании аутоиммунного тиреоидита в связи с разрушением и уменьшением функциональной активности щитовидной железы.

Лабораторная диагностика аутоиммунного тиреоидита включает также, помимо определения общих и свободных T_4 и T_3 , определение уровня ТТГ в сыворотке крови. Повышение уровня ТТГ в сыворотке крови является наиболее ранним диагностическим признаком гипотироза, когда еще отсутствуют его клинические симптомы и признаки. Концентрация ТТГ в сыворотке крови свыше 5 мкЕД/мл (норма — 0,4—4,5 мкЕД/мл) при нормальном содержании свободных T_4 свидетельствует о субклиническом гипотирозе; наличие клинических признаков повышенного уровня ТТГ при сниженной концентрации свободных T_4 — о манифестном или клиническом гипотирозе.

ДИАГНОЗ. Основывается на клинической картине и данных лабораторных исследований. Наличие среди других членов семьи аутоиммунных заболеваний подтверждает возможность аутоиммунного тиреоидита. Если титр антител к тироглобулину в сыворотке крови 1:100 и выше, а титр антител к тироидной пероксидазе выше 1:32, то без сомнения можно сказать, что у обследованного имеется аутоиммунный тиреоидит. В этом случае нет необходимости в биопсии щитовидной железы. Для выяснения сомнительного титра антител в крови показана тонкоигльная биопсия щитовидной железы, помогающая правильной диагностике.

Как правило, титр антител в сыворотке крови коррелирует с активностью аутоиммунного ответа. Если имеются клинические данные о возможности злокачественного перерождения щитовидной железы (раз-

витие узлового образования), то необходима тонкоигольная биопсия подозрительной ее области, несмотря на наличие высокого титра анти-тел. Наличие у больного явлений тиротоксикоза также не исключает возможности злокачественного перерождения щитовидной железы. Следует отметить, что, как правило, аутоиммунный тиреоидит не дает злокачественного перерождения, о чем необоснованно утверждалось в литературе 70-х годов, когда, по данным некоторых авторов, сочетание аутоиммунного тиреоидита с раком щитовидной встречалось от 1,5 до 15—18%. Аутоиммунный тиреоидит имеет доброкачественное течение. Исключительно редко встречаются лимфомы щитовидной железы. Даже в таких случаях локальная лимфоцитарная инфильтрация, характерная для аутоиммунного тиреоидита, прилегающая к участку злокачественного перерождения, оказывает протективное действие и снижает частоту возможного метастазирования.

Сонография, или ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, позволяет определить увеличение или уменьшение ее размеров (объема железы в мл), и для аутоиммунного тиреоидита характерно диффузное снижение ее эхогенности. Подобная картина имеет место и при диффузном токсическом зобе, поэтому по данным УЗИ нельзя ставить диагноз. Результаты этого исследования являются лишь дополнением к клинической картине и другим показателям лабораторных исследований, помогающих клиницисту в решении вопроса о диагнозе заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ. Специфической терапии аутоиммунного тиреоидита не существует. При тиротоксической фазе аутоиммунного тиреоидита целесообразно ограничиться симптоматическими средствами (β -блокаторы, фенобарбитал и др.). Некоторые авторы считают целесообразным применение в таких случаях тиростатиков. По нашему мнению, показаний к их использованию нет. Как отмечалось выше, тиротоксикоз при этом обычно легкой степени тяжести и носит кратковременный характер. Блокируя анти tiroидными препаратами синтез тироидных гормонов в таких случаях, мы ускоряем естественную эволюцию аутоиммунного тиреоидита в сторону более раннего появления симптомов гипотироза. При диффузном токсическом зобе, как отмечалось выше, эутиреоидное состояние развивается не ранее 3-й недели от начала лечения. В случае применения тиростатиков при гипертиреоидной форме аутоиммунного тиреоидита, который неправильно трактуется как диффузный токсический зоб (особенно при значительном увеличении щитовидной железы), уже через 7—10 дней у больного полностью исчезают явления тиротоксикоза и даже появляются симптомы гипотироза. Наличие таких явлений должно привести к пересмотру диагноза и изменению тактики лечения.

При явлениях гипотироза назначают препараты гормонов щитовидной железы (тироидин, трийодтиронин, L-тироксин). Препаратом выбора является тироксин, особенно у лиц пожилого возраста. Доза у взрослых составляет 1,4—1,7 мкг на 1 кг массы тела, а у детей — до 4 мкг на 1 кг массы тела в сутки. Таким образом, обычно для взрослого рекомендуется доза около 100—175 мкг/сут. В некоторых случаях, особенно при атрофической форме аутоиммунного тиреоидита, доза тироксина меже

быть увеличена до 200—225 мкг/сут. Назначение тироидных препаратов, особенно у лиц пожилого возраста, которые, как правило, имеют ИБС, необходимо начинать с небольших доз (25 мкг), увеличивая через каждые 2,5—3 недели на 25 мкг под контролем клинической симптоматики и содержания ТТГ в сыворотке крови, добиваясь нормализации его уровня. Контроль уровня ТТГ в сыворотке крови проводить не чаще, чем через 1,5—2 мес.

Что касается применения препаратов тироидных гормонов у больных аутоиммунным тиреоидитом на фоне эутиреоидного состояния, то, по нашему мнению, целесообразно применение тироксина в суточной дозе 50—75 мкг, следя за тем, чтобы у больных, получающих такое лечение, отсутствовали симптомы даже умеренного тиротоксикоза. Тироидные гормоны обладают иммуномодулирующим действием, и на фоне их применения снижается титр антител к различным антигенам щитовидной железы. Кроме того, нормализуя секрецию ТТГ, они также благотворно влияют на щитовидную железу, уменьшая высвобождение («утечку») из нее различных антигенов. Блокирование даже умеренной избыточной секреции ТТГ приводит к обратному развитию зоба или предупреждает его развитие.

В попытке повлиять на аутоиммунные процессы (особенно на гуморальный иммунитет) в щитовидной железе длительное время рекомендовалось назначение при этой патологии глюкокортикоидов в достаточно высоких дозах. В настоящее время четко показана неэффективность использования кортикостероидов при аутоиммунном тиреоидите. Глюкокортикоиды (преднизолон, начиная с суточной дозы 40 мг с последующим снижением) назначают только при сочетании аутоиммунного тиреоидита с подострым тиреоидитом, что нередко встречается в осенне-зимний период.

Описаны случаи, когда у больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом с явлениями гипотироза, в период беременности наблюдалась спонтанная ремиссия. С другой стороны, имеются наблюдения, когда у больной с аутоиммунным тиреоидитом, у которой до и в течение беременности отмечалось эутиреоидное состояние, после родов развивались явления гипотироза.

При гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита и выраженном явлении сдавления органов средостения увеличенной щитовидной железой рекомендуется оперативное лечение. Хирургическая операция показана также в тех случаях, когда длительно существовавшее умеренное увеличение щитовидной железы начинает быстро прогрессировать в объеме (размерах).

ПРОГНОЗ. Заболевание имеет тенденцию к медленному прогрессированию. В некоторых случаях удовлетворительное самочувствие и работоспособность больных сохраняются в течение 15—18 лет, несмотря на кратковременные обострения. В период обострения тиреоидита могут наблюдаться явления незначительного тиротоксикоза или гипотироза; последний чаще встречается после родов. Наличие в щитовидной железе участков с низким поглощением радионуклида («холодные» узлы) служат показанием к тиреоидэктомии.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы — это злокачественное моноклональное новообразование, которое характеризуется инвазивным автономным ростом и метастазированием и берет начало либо из фолликулярного эпителия, либо из парафолликулярных С-клеток.

Первое упоминание о злокачественном новообразовании щитовидной железы у ребенка относится к 1880 г. Т. Winship и W.W. Chase (1955) нашли в мировой литературе к 1951 г. описания 138 детей, больных раком щитовидной железы. В 1966 г. Winship и Rosvoll сообщили, что описано более 800 случаев рака щитовидной железы у детей. В отечественной литературе рак щитовидной железы у детей упоминается впервые А.А. Омеляшко и Д.Д. Соколовым. В последние годы в литературе, особенно в отечественной, указано довольно много случаев рака щитовидной железы у детей. Рост его частоты связан не только с улучшением диагностики, но и с истинным ростом заболеваемости.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. В настоящее время почти во всех странах мира отмечается увеличение частоты рака щитовидной железы. У взрослых рак щитовидной железы составляет 0,7—1% всех случаев онкологических заболеваний. Частота рака щитовидной железы составляет 37 случаев на 1 млн. населения в год. В США количество смертей от рака щитовидной железы составляет 0,4% всех смертей от онкологических заболеваний. У детей его частота составляет 0,19 случаев на 1 млн детей до 14-летнего возраста. Среди всех больных раком щитовидной железы 4—9% приходится на больных детей. Следует отметить, что если в Украине в течение 1981—1986 гг. было выявлено 25 детей, больных раком щитовидной железы (Е.П. Демидчик и соавт., 1996), то после аварии на Чернобыльской АЭС в течение 1986—1993 гг. их уже было 256 (Р.В. Богатырева и соавт., 1997). По данным Киевского НИИ эндокринологии АМН Украины, заболеваемость раком щитовидной железы в Украине в 1981—1985 гг. составляла 0,04—0,06 случаев на 100 000 детского населения, а в послеаварийный период наблюдается постепенное увеличение заболеваемости (в 1990 г. — 0,23, в 1991 — 0,20, в 1992 — 0,43, в 1993 — 0,39 случаев). Эти данные не вызывают сомнения о радиоиндуцированной природе рака щитовидной железы у детей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 года. Рак щитовидной железы встречается в 2 раза чаще у девочек, чем у мальчиков.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Причины, приводящие к развитию рака щитовидной железы у детей, точно не установлены, но определенная роль в этом отводится воздействию ионизирующей радиации (внешнего облучения или приема радиоактивного йода), нарушению иммунно-нейро-эндокринного гомеостаза и йодной недостаточности.

Наибольшее значение в возникновении злокачественной опухоли в детском возрасте имеет, по-видимому, воздействие ионизирующей радиации (внешнего облучения или приема радиоактивного йода) в дозах, превышающих 0,5 Гр. В качестве убедительного доказательства вли-

яния ионизирующей радиации на индукцию рака щитовидной железы являются данные об увеличении частоты злокачественного перерождения щитовидной железы и у взрослых, и особенно у детей в регионах, подвергшихся радионуклидному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

Многие авторы связывают также увеличение заболеваемости с широким применением рентгенотерапии в раннем детском возрасте. Многочисленные наблюдения показывают, что облучение головы и области шеи в дозе 200—700 рад (по поводу тимомегалии или хронического тонзиллита) у детей увеличивает частоту возникновения рака щитовидной железы, который развивается через 18—20 лет после облучения. В этой связи проведение у детей радиодиагностики противопоказано. По данным сборной статистики почти 80% детей, страдающих злокачественными новообразованиями щитовидной железы, в раннем возрасте проходили лучевую терапию по поводу увеличения зубной железы, хронического тонзиллита, родимых пятен, шейных лимфаденитов.

Ионизирующая радиация оказывает влияние на злокачественное перерождение железы двумя путями: 1) первичное нарушение ДНК, что способствует злокачественному росту тканей; 2) снижение вследствие облучения щитовидной железы ее функциональной активности, развитие различной степени ее недостаточности и хроническая стимуляция ТТГ ведет к автономной гиперплазии, образованию узла и его трансформации в рак.

Ряд авторов указывают на дисгормональное происхождение злокачественных новообразований щитовидной железы. Нарушение гормонообразования в щитовидной железе сопровождается повышением секреции ТТГ. Чрезмерная стимуляция щитовидной железы ТТГ может привести к развитию в ней злокачественного новообразования. Эксперименты подтверждают, что длительное применение ТТГ может способствовать злокачественному перерождению щитовидной железы.

Рак щитовидной железы может развиваться на фоне предшествующих доброкачественных аденом (фолликулярных аденом, имеющих коллоидную, эмбриональную, макрофолликулярную или структуру из оксифильных клеток Гюртля), узлового зоба. Есть указания, что в детском возрасте злокачественное перерождение узлового зоба происходит чаще. По сведениям различных авторов, частота рака щитовидной железы при узловом зобе у детей составляет 22—59%.

Опухоли щитовидной железы имеют некоторые особенности развития и своеобразные законы роста. Поскольку они не являются стадиями единого процесса, их возникновение может быть связано с наличием в тироидных фолликулах клеток с высоким ростовым потенциалом, формирующих локально-доминантные очаги. Подобные очаги могут иметь папиллярную структуру, либо оставаться бессимптомными в течение всей жизни человека, либо под влиянием определенных факторов трансформироваться в опухоль. В последнее время появились сведения о высокой частоте скрытого рака щитовидной железы.

Общим для формирования опухолей любого органа, в том числе щитовидной железы, является нарушение механизмов нормальной клеточ-

ной пролиферации. Известно существование эндогенных факторов, влияющих на ростовую активность тироидных клеток. Так, тиротропный гормон (ТТГ) индуцирует рост тироцитов через аденилатциклазный путь. Синергистами ТТГ являются инсулин и ИФР-1. В тироидной ткани, полученной при операции больных раком щитовидной железы, обнаруживаются значительно большие количества ИФР-1, чем в норме. Эпителиальные клетки аденом щитовидной железы способны секретировать ИФР-1. Возможно, это связано с тем, что ТТГ усиливает инсулининдуцированное аутофосфорилирование рецепторов ИФР-1 в тиронитах, активизируя не только аденилатциклазный, но и фосфоорилазный С-путь. Активация фосфоорилазы С приводит к образованию лиацилглицерина и инозитолтрифосфата и, в конечном итоге, — к повышению концентрации внутриклеточного кальция, стимулируя тем самым клеточную пролиферацию. Неконтролируемый клеточный рост множественной трансформацией приводит к малигнизации, что сопровождается снижением уровня стабильного йода в ткани опухолей щитовидной железы.

В последние годы появились данные об участии онкогенов и опухолю-супрессорных генов в механизмах развития рака. Онкогены являются частью генома, но обычно они находятся в «репрессированном», «неактивном» или «безмолвном» состоянии. Их активация может произойти под влиянием мутации, делеции или хромосомной транслокации. Такое состояние трансформирует клетки в состояние «неконтролируемого» роста.

В клетках существуют особые белки, получившие название *gas*-онкогенов (*H-gas*, или *p21*, *K-gas* и *N-gas*). Точечные мутации генов *gas*-онкогенов также выявляются в злокачественных опухолях щитовидной железы. При раке щитовидной железы точечные мутации *gas*-гена встречаются в кодоне 12, 13 или 61. Вследствие такой мутации ген теряет способность прерывать активность ГТФазы, в результате чего происходит постоянная стимуляция автономного роста. Частота мутаций *gas*-онкогенов связана с экспрессией ростовых факторов и зависит от йодной обеспеченности, воздействия канцерогенных веществ, облучения.

Примечательно, что в ткани опухолей щитовидной железы, индуцированных химическими канцерогенами, обнаруживаются мутации *H-gas*, тогда как *K-gas*-онкогены мутируют только в радиационно-стимулированных опухолях. Активация всех трех форм *gas*-гена (*K*-, *H*-, *N-gas*) чаще наблюдается при фолликулярном раке, по сравнению с папиллярным раком щитовидной железы.

Определенный интерес представляют онкоген *PTC/RET* и *NTRK1* протоонкоген, участвующие в кодировании рецептора тирозинкиназы. Причем активация указанных генов была достоверно выше в возрастной группе 4—30 лет, что объясняет частоту радиационно-индуцированного папиллярного рака у детей Чернобыльской зоны и ранее выявленное у них активирование (почти в 60% случаев) онкогена *RET*.

Считают, что в нормальных клетках щитовидной железы под влиянием ТТГ может происходить экспрессия мутированных ядерных белков *C-myc* и *C-fos*, которые вовлечены в ответ клетки на стимулирующее действие факторов роста и ТТГ и которые обнаруживаются в аденомах и кар-

цинамах щитовидной железы. Мутация гена C-тус сочетается с фолликулярным и медуллярным раком щитовидной железы. Белок C-fos часто повышен при раках щитовидной железы, но пока нет данных, указывающих на взаимосвязь этого показателя с прогнозом заболевания.

Существует и противоположный механизм, уравнивающий эффект онкогенов, в котором основная роль принадлежит генам-супрессорам опухолевой прогрессии. В частности, гены Rb (ретинобластомы) и p53 ответственны за контроль над прогрессирующим клеточной пролиферацией.

Ген Rb расположен на хромосоме 13ql4. Кодируемый им белок с молекулярной массой 110 кДа функционирует как ростовой супрессор. Снижение и/или исчезновение Rb-белка ведет к развитию опухолей.

Важнейшим антионкогеном является ген, кодирующий белок p53 (название характеризует молекулярную массу белка в килодальтонах). Этот ядерный фосфопротеин, локализованный на хромосоме 17, экспрессируется нормальными клетками и принимает участие в регуляции клеточного цикла, репликации ДНК и в регуляторном контроле нормальной клеточной пролиферации, предохраняя соматические клетки от накопления геномных мутаций. Кроме того, он ингибирует клеточный рост и трансформацию, вызванную различными онкогенами, т.е. полностью проявляет антионкогенные свойства. В случае повреждения ДНК уровень p53 возрастает и останавливает клетки в фазе G₀ клеточного цикла, что позволяет ДНК восстанавливаться, блокируя передачу мутантного гена дочерним клеткам. Клетки же, утратившие нормально функционирующий p53, могут трансформироваться в опухолевые. В том случае, если p53 в норме, система программируемой клеточной смерти резко снижает частоту раковых заболеваний. Мутация этого гена (чаще всего в экзоне 5—8) ведет к нарушению его опухоль-супрессорной функции и возможности трансформации ткани в злокачественную. В нормальной тироидной ткани и при аденомах щитовидной железы мутации p53 не выявляются, тогда как все виды анапластического рака характеризуются наличием его мутаций. Мутации p53 чаще всего обнаруживаются на поздних стадиях рака щитовидной железы, а сочетание их с активацией gas-онкогенов свидетельствует о повышенной агрессивности рака. Частота нарушений функционирования p53 в ткани щитовидной железы у лиц из различных географических зон неодинакова и может быть связана с наличием или отсутствием йодного дефицита и других факторов среды.

Существует и генетическая предрасположенность к неопластическим процессам в щитовидной железе. Так, при папиллярном раке чаще определяются антигены HLA — Bw62, DR5, B15, B22, а при фолликулярном — антиген DRw6. Анализ современных данных о патогенезе рака щитовидной железы позволяет представить процесс развития опухолей как результат взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В литературе нет единой классификации злокачественных опухолей щитовидной железы. Наибольшее распространение получила морфологическая классификация, предложенная экспертами ВОЗ в 1988 году. Эпителиальные опухоли щитовидной железы

по гистологическим признакам делятся на доброкачественные (фолликулярная и папиллярная аденома, тератома) и злокачественные. Рак щитовидной железы подразделяют на папиллярный, фолликулярный, медуллярный (С-клеточный), недифференцированный (анapластический). Значительно реже встречается неэпителиальные опухоли, злокачественная лимфома, смешанные опухоли, вторичные опухоли и неклассифицированные опухоли, на долю которых приходится 0,5—1% от всех злокачественных новообразований щитовидной железы.

В клинической практике применяется также Международная классификация рака щитовидной железы по системе TNM, предложенная в 1992 году.

Международная классификация рака щитовидной железы по системе TNM (1992)

- T — первичная опухоль
- T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T₀ — первичная опухоль не определяется
- T₁ — опухоль единичная, размером до 1 см, локализованная только в щитовидной железе
- T₂ — опухоль единичная, размером 1—4 см, ограниченная только щитовидной железой
- T₃ — опухоль размером более 4 см, локализованная только в щитовидной железе
- T₄ — опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы
- N — регионарные лимфатические узлы
- N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
- N₀ — метастазы в регионарные узлы не определяются
- N_{1a} — метастазы в регионарные узлы на стороне локализации опухоли
- N_{2b} — метастазы в регионарные лимфатические узлы с обеих сторон, или только с противоположной стороны, или в область средостения
- M — отдаленные метастазы
- M_x — недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов
- M₀ — отдаленные метастазы не определяются
- M₁ — имеются отдаленные метастазы

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина заболевания зависит от распространенности первичной опухоли, локализации метастазов и их функциональных особенностей. Опухоль развивается медленно. Между появлением первых признаков заболевания и установлением диагноза в среднем проходит 2 года.

Очень часто рак щитовидной железы представляет собой одиночный безболезненный узел, который расценивается как узловый зоб; реже в начале заболевания имеется диффузное увеличение щитовидной железы. Такой «зоб» склонен к более быстрому росту, чем обычный узловый зоб, приобретая более плотную консистенцию и вызывая чувство давления в области щитовидной железы. При обследовании выявляется увеличение регионарных лимфатических узлов, свидетельствующих о злокачественном характере опухоли щитовидной железы.

Опухоль в щитовидной железе обычно мало беспокоит больных. С развитием опухоли она может достигать больших размеров, прорастая сквозь собственную капсулу и фасциальные покровы железы, а также фиксируя трахею и другие органы средостения (пищевод, возвратный нерв). Поэтому возможны осиплость голоса, кашель, боль, иррадиирующая в ухо и затылок вследствие механического раздражения нервных сплетений и возвратного нерва. Зоб становится плотным, подвижность железы по отношению к подлежащим тканям ограничивается. Щитовидная железа при этом становится неподвижной. Симптомы сдавления трахеи или пищевода — у детей наблюдаются значительно реже, чем у взрослых.

В некоторых случаях первые клинические признаки рака щитовидной железы являются следствием его метастазирования в легкие, кости или реже — в головной мозг и надпочечники.

Картина крови мало изменяется даже при длительно текущем заболевании. Рак щитовидной железы у большинства детей сопровождается явлениями эутириоза, и лишь при значительных размерах опухоли могут развиваться явления гипотироза и значительно реже — умеренного тиротоксикоза.

Следует отметить, что разные гистологические формы рака щитовидной железы имеют определенные клинические особенности течения.

У детей чаще бывает папиллярная форма рака щитовидной железы. Обычно это медленно растущая опухоль, лишенная капсулы. Составляет 80—98% всех случаев рака щитовидной железы у детей. Характеризуется «благоприятным» течением, а также поздним метастазированием в шейные лимфатические узлы и легкие.

Второй по частоте формой рака щитовидной железы у детей является фолликулярная карцинома, обычно имеющая капсулу. Фолликулярный рак составляет 1—5% всех случаев рака щитовидной железы у детей. Характеризуется медленным ростом, но течение фолликулярного рака более агрессивное, чем папиллярного, и часто он дает метастазы в лимфатические узлы шеи и реже — отдаленные метастазы в кости (остеолинические метастазы), легкие и другие органы. Метастазы фолликулярного рака способны захватывать йод (осуществлять синтез тироглобулина и реже тиреоидных гормонов), что используется как в диагностике, так и в лечении их радиоактивным йодом. Как правило, «функционирующая» злокачественная опухоль щитовидной железы является фолликулярным раком. Длительность заболевания короче, а летальность от фолликулярного рака выше (почти в 2 раза) по сравнению с папиллярным раком.

Медулярный рак развивается из парафолликулярных или С-клеток, содержащих большие ядра, характеризуется наличием фиброза и избыточным отложением амилоида, иногда с явлениями кальцификации. С-клетки являются производными APUD-системы и, помимо кальцитонина, способны секретировать серотонин, простагландины и другие пептиды. Эта гистологическая форма составляет от 0,3 до 1% всех случаев рака щитовидной железы у детей. Медулярный рак по течению более агрессивен, по сравнению с папиллярным и фолликулярным раком, дает метастазы в близлежащие лимфатические узлы шеи и может распространяться на трахею и мышцы. Сравнительно реже имеют место метастазы в легкие и различные внутренние органы.

Диагностика рака щитовидной железы у детей представляет собой одну из самых актуальных проблем современной детской эндокринологии. Наиболее важно, но и трудно диагностировать рак щитовидной железы на его самых ранних стадиях, т.е. тогда, когда опухоль не имеет характерной клинической картины и обнаруживается либо пальпаторно в виде узла, либо случайно при УЗИ щитовидной железы. В ходе клинического обследования далеко не всегда удается заподозрить у ребенка рак, так как во многих случаях субъективные ощущения больного в начале болезни не отличаются от таковых при обычном зобе. Поэтому на основании обследования ребенка врач может поставить только клинический диагноз — «узловой (или многоузловой) зоб».

При любом узловом образовании в щитовидной железе необходима онкологическая настороженность. При пальпаторном исследовании необходимо учитывать не только наличие узла (или узлов), но и оценивать его плотность, смещаемость, болезненность или безболезненность. Кроме того, нужно пытаться прощупать шейные лимфатические узлы. При раке «узел» может быть болезненным во время пальпации, плотным, спаянным с окружающими тканями; могут быть увеличены и болезненны лимфатические узлы.

При УЗИ 95% тироидных раков обладают пониженной экзогенностью, могут иметь нечеткие контуры, калышфикаты. Тем не менее даже при отсутствии этих признаков узел не может быть признан доброкачественным.

Нельзя полностью исключить малигнизацию и при наличии «теплого» очага на сканограмме щитовидной железы. Хотя злокачественные опухоли последней чаще не накапливают изотоп йода и выявляются как «холодные» узлы, совпадение сканографической картины злокачественных и доброкачественных новообразований встречается в 65% случаев. Поэтому метод радиоизотопной диагностики утратил значение «скринингового», но активно используется для выявления рецидивов или метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы.

В настоящее время в практику внедряется неинвазивный метод реитенофлюоресцентного анализа уровня стабильного йода в ткани щитовидной железы. При уровне йода в узле ниже 200 мкг/г риск злокачественности очень высок, тогда как уровень йода выше 400 мкг/г ткани может служить маркером ее доброкачественности.

Важнейшим диагностическим методом в настоящее время является тонкоигольная пункционная биопсия. Надежность этого метода зависит от техники выполнения пункции, использования УЗИ-контроля за ходом пункции, количества и качества полученного пунктата. Результат цитологического исследования во многом определяется квалификацией патоморфолога. Однако если три из четырех наиболее распространенных вариантов рака щитовидной железы (папиллярный, медулярный, анапластический) могут быть цитологически диагностированы с высокой достоверностью, то отличить фолликулярные доброкачественные новообразования от злокачественных очень трудно. Ложноположительные результаты диагностики фолликулярного рака щитовидной железы могут быть исправлены при экспресс-диагностике во время операции;

ложноотрицательные же результаты — вследствие неспособности тонкоигольной пункционной биопсии выявить два важных признака злокачественности — наличие раковых клеток в сосудах и прорастание капсулы — нередко ведут к ошибочному отказу от хирургического лечения.

Наибольшее число задач в цитологической диагностике новообразований щитовидной железы решается с помощью методов иммуногистохимии. Основными задачами являются идентификация рака и метастазов тироидного происхождения, а также обнаружение эпителиальных клеток низкодифференцированных опухолей щитовидной железы и макрофагально-гистиоцитарных элементов очагов хронического воспаления.

Злокачественные новообразования щитовидной железы у детей следует дифференцировать с узловым зобом, шейным лимфаденитом, хроническим воспалением щитовидной железы (струма Риделя, Хасимото), аберрантными струмами, метастазами в щитовидную железу опухолей других локализаций.

ЛЕЧЕНИЕ. Выбор метода лечения рака щитовидной железы зависит от морфологического типа опухоли и стадии ее распространения. Для лечения злокачественных новообразований используют хирургический (гемитироидэктомия, субтотальная резекция, тироидэктомия), лучевой и комбинированный методы (сочетание облучения, операции и гормонотерапии). Химиотерапия применяется очень редко.

При высокодифференцированных формах рака щитовидной железы обычно проводят тироидэктомию (исключение в отдельных случаях составляет папиллярный рак малых размеров). После операции в большинстве случаев применяют радиоактивный йод и, поскольку прогрессирование высокодифференцированного рака щитовидной железы зависит от уровня ТТГ, назначают супрессивное лечение тироидными препаратами. Обычно спустя 3 нед после тироидэктомии больным назначают L-тироксин в дозе по 0,2—0,3 мг/сут или трийодтиронин — по 60—80 мкг/сут на 8 недель. Уровень ТТГ должен поддерживаться в пределах от 0,05 до 0,1 мЕД/л.

Через 2—3 нед после отмены тироидных препаратов проводят сканирование всего тела с использованием радиоактивного йода (5—10 мКи). При обнаружении функционирующей тироидной ткани назначают 50 мКи радиоактивного йода, а если функционирующие метастазы не определяются и после этого, то дозу увеличивают до 80—150 мКи.

Супрессивную терапию L-тироксином возобновляют спустя 24—48 ч после облучения. Через 1 нед после назначения второй дозы радиоактивного йода сканирование всего тела повторяют. Если вновь выявляются метастазы, лечение L-тироксином прерывают и дополнительно назначают 100 мКи радиоактивного йода, а затем возобновляют прием тироидных препаратов. Повторное обследование проводят спустя 6 мес после операции, а затем — каждые полгода в течение нескольких лет. В ходе этих обследований выполняется пальпаторное исследование и определяется уровень ТТГ в сыворотке крови. Повышение последнего у больных, получающих супрессивную терапию, свидетельствует о метастазировании опухоли.

Спустя 6 мес после операции больным, у которых ранее обнаруживались метастазы, вновь проводят сканирование всего тела. Пациентам, у которых в ходе предыдущего сканирования метастазы не выявлялись, повторное сканирование проводят только через 1 год после операции (за исключением больных с повышенным уровнем ТТГ). При выявлении метастазов в ходе повторного сканирования проводят повторный курс лечения, а за больными, не имеющими метастазов, осуществляют динамическое наблюдение. Независимо от уровня ТТГ сканирование повторяют всем больным через 3 года после операции. Рецидив заболевания наиболее вероятен в течение первых 5 лет после операции. Через 5 лет наблюдения при удовлетворительных показателях доза L-тироксина может быть снижена, и уровень ТТГ допускается в пределах от 0,1 до 0,3 мЕД/л.

Таким образом, лечение папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы включает предельно тотальную тироедэктомию, длительную супрессивную терапию тиреоидными препаратами, радиойодтерапию.

ПРОГНОЗ. Десятилетняя выживаемость больных папиллярным раком составляет от 80 до 95%, фолликулярным раком — от 80 до 85%. Лечение анапластического рака в основном является паллиативным, а радиойодтерапия практически не дает позитивных результатов, поскольку эти опухоли не способны концентрировать радиойод, и большинство этих больных умирает в среднем через 6 мес после установления диагноза.

Глава 9

БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ОНТОГЕНЕЗА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В развитии иммунной системы плода можно выделить следующие основные особенности. В отличие от формирования других систем организма, развитие клеток и органов иммунной системы происходит независимо, из разных закладок, и вначале функционально они не связаны. Так, недифференцированные мультипотентные стволовые клетки, дающие начало лимфоидным клеткам иммунной системы, впервые проявляются в стенке желточного мешка на 2—3-й неделе внутриутробного развития. Органы же иммунной системы формируются несколько позже. Образование вилочковой железы происходит на 6—7-й неделе внутриутробного развития, костный мозг начинает свою функциональную активность на 11—12-й неделе, а селезенка и лимфатические узлы становятся активными органами на 12—15-й неделе внутриутробного развития.

Формирование стволовых клеток — предшественников лимфоцитов — происходит не в специализированных органах иммунной системы, которая пока еще не выполняет свою специфическую функцию, а в желточном мешке на 3—6-й неделе внутриутробного развития, а затем в эмбриональной печени (на 6—15-й неделе внутриутробного периода). Причем в этот период (на 15-й неделе) фетальная печень является самым богатым источником лимфоидных клеток, и их число ($1,6 \cdot 10^9$ лимфоидных клеток) превышает общее количество лимфоцитов в тимусе, селезенке и костном мозге вместе взятых.

Для иммунной системы в онтогенезе характерна миграция стволовых клеток в центральные органы иммуногенеза и их изолированное созревание (дифференцировка) в зрелые Т- или В-лимфоциты. В частности, с 8-й недели внутриутробного развития начинается активная миграция стволовых клеток с кровью в вилочковую железу и формирование тимоцитов — предшественников Т-лимфоцитов иммунной системы. Уже на 15—20-й неделе внутриутробного развития в тимусе 90% лимфоцитов плода человека являются зрелыми Т-лимфоцитами и несут на поверхности Е-рецепторы к эритроцитам барана; в периферической крови их количество достигает 50%. В дальнейшем, на 16—20-й неделе, происходит дифференцировка Т-лимфоцитов — на киллеры, хелперы, супрессоры.

Созревание в плоде В-лимфоцитов из клеток-предшественников наблюдается первоначально в печени. На 8-й неделе внутриутробного пе-

риода в печени обнаружены В-лимфоциты, несущие на поверхности иммуноглобулиновые детерминанты; в костном мозге и селезенке В-лимфоциты появляются на более поздних стадиях развития (на 11—12-й неделе). Причем вначале (на 9—10-й неделе) обнаруживаются клетки с IgM-рецепторами, затем — с IgG-рецепторами, и несколько позже — на 11—12-й неделе — лимфоциты с IgA-рецепторами. Это отражает закономерность переключения синтеза иммуноглобулинов в последовательности $\text{IgM} \rightarrow \text{IgG} \rightarrow \text{IgA}$.

В дальнейшем, на 14-й неделе, при созревании В-лимфоцитов в селезенке появляются В-лимфоциты, несущие рецепторы к комплементу.

Таким образом, к 20-й неделе, т.е. к концу первой половины беременности, заканчивается формирование органов иммунной системы, дифференцировка Т- и В-лимфоцитов как основных клеток иммунной системы и их субпопуляций, а также происходит становление функциональной активности иммунной системы.

Отмеченные особенности онтогенеза иммунной системы имеют важное клиническое значение для понимания сущности возникновения так называемых первичных (врожденных) иммунодефицитных состояний.

Первичные (врожденные или наследственные) иммунодефицитные состояния обусловлены нарушением органогенеза иммунной системы, генетически детерминированным блоком процессов созревания, преобразования и дифференцировки стволовых клеток в Т- и В-лимфоциты или нарушением их последующей дифференцировки и функции.

В настоящее время выделяют более 50 заболеваний, относящихся к первичным иммунодефицитным состояниям и, вероятно, в ближайшие годы это количество увеличится.

В соответствии с классификацией определяют следующие три группы специфических первичных иммунодефицитных заболеваний:

I. Недостаточность (анатомическая, метаболическая, функциональная) клеточного звена иммунной системы — синдром Ди Джорджа, синдром Кезелофа и др.

II. Недостаточность гуморального звена иммунной системы — болезнь Брутона, селективный иммунодефицит иммуноглобулинов и др.

III. Комбинированные иммунодефицитные состояния — ретикулярная дисгенезия, лимфоцитоз, синдром Луи-Бар, синдром Вискотта—Олдрича и др.

Вкратце рассмотрим семиотику некоторых заболеваний из группы первичных иммунодефицитов.

СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖА (1965) представляет собой множественные аномалии дериватов III и IV жаберных дуг, а именно: тимуса, лица, сердца и парашитовидных желез. Иммунодефицит обусловлен аномальным развитием вилочковой железы, что приводит к ее аплазии или гипоплазии. Это значительно сужает плацдарм для созревания Т-лимфоцитов. Синдром не является генетическим заболеванием, а связан с нарушением эмбриогенеза в первые 8 недель беременности. В 80—90% случаев при данном синдроме выявляется делеция 22q11 хромосомы, хотя встречаются парциальная трисомия 20, моносомия 22, делеция Юр хромосом.

Клиническая картина заболевания характеризуется следующим:

1) иммунологическими нарушениями, которые проявляются длительными бактериальными и вирусными инфекциями дыхательных и мочевых путей, кандидомикозом, упорными расстройствами пищеварения в виде диареи. Отмечено снижение общего количества лимфоцитов в периферической крови (до 1500—2000) в основном за счет Т-лимфоцитов, поскольку нарушена их дифференцировка; практически отсутствует пролиферация Т-лимфоцитов в ответ на ФГА. Однако синтез антибактериальных антител и уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови не изменен;

2) судорожный синдром, тетания, обусловленные гипокальциемией за счет поражения околощитовидных желез;

3) врожденными пороками крупных сосудов и сердца (общий артериальный ствол, неправильное отхождение вен и др.), поскольку дуга аорты формируется из тех же эмбриональных закладок, что и вилочковая и околощитовидные железы;

4) иногда отмечается гипоплазия нижней челюсти.

По данным японского регистра первичных иммунодефицитных заболеваний, синдром Ди Джорджа составляет 4,3% всех заболеваний.

СИНДРОМ НЕЗЕЛОФА (1964) является проявлением генетически детерминированного отсутствия клеток Гассалья вилочковой железы. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обнаруживается в первые недели и месяцы жизни ребенка по следующим клиническим проявлениям:

1. Иммунологические проявления — повышенная восприимчивость к вирусным, бактериальным и протозойным инфекциям, наличие гнойных очагов в коже, легких и других органах, септические состояния. В периферической крови значительно снижено содержание лимфоцитов (ниже 1000), Т-лимфоцитов, резко угнетена их пролиферативная способность на ФГА. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови находится в пределах нормы. Однако нередко в сыворотке крови отмечается разная степень дисиммуноглобулинемии со снижением уровня отдельных классов иммуноглобулинов. Нарушения гуморального звена иммунной системы, по-видимому, вторичны и обусловлены нарушением взаимодействия Т- и В-лимфоцитов.

2. Характерна задержка роста и развития ребенка.

Среди первичных иммунодефицитов гуморального типа наиболее часто встречается агамма-глобулинемия (болезнь Брутона), которая наблюдается в 12% всех случаев первичных иммунодефицитов.

БОЛЕЗНЬ БРУТОНА (1952) является классическим описанием первичного иммунодефицита. В 1952 году было описано течение заболевания 8-летнего мальчика, у которого были рецидивирующие пиогенные инфекции и отсутствовала гамма-фракция глобулинов в сыворотке крови.

Агамма-глобулинемия встречается с частотой 1:1 000 000 детей.

В основе заболевания лежит сцепленная с X-хромосомой агамма-глобулинемия. Это генетически обусловленный дефект, за который от-

ветствен ген, расположенный в длинном плече X-хромосомы (Xq 21.3—22). В результате происходит блок на уровне формирования ранних В-лимфоцитов. При этом в периферической крови отсутствуют В-лимфоциты. В костном мозге, селезенке и лимфатических узлах отсутствуют плазматические клетки, способные вырабатывать иммуноглобулины.

Заболевание проявляется чаще на втором году жизни ребенка и очень редко — раньше 8 месяцев, поскольку в сыворотке крови ребенка циркулируют материнские иммуноглобулины.

Клинически болезнь Брутона характеризуется следующим:

1) постоянно рецидивирующими бактериальными инфекциями, вызываемыми стафилококками, пневмококками, менингококками, стрептококками, синегнойной палочкой и др. различной локализации (пиодермия, воспаление среднего уха, пневмония, менингит и др.);

2) уровень иммуноглобулинов значительно снижен и составляет менее 2 г/л;

3) количество Т-лимфоцитов в периферической крови нормальное (50—70%), но снижено количество В-лимфоцитов, несущих рецепторы к иммуноглобулинам, и они не способны синтезировать иммуноглобулины *in vitro* под воздействием митогена лаконоса.

Большая группа первичных иммунодефицитов гуморального типа связана с **избирательным (селективным) дефицитом различных классов иммуноглобулинов**. Среди них наиболее часто встречается селективный дефицит иммуноглобулина А, который составляет, согласно японскому регистру, 14,1% всех случаев первичных иммунодефицитов.

Частота селективного дефицита IgA, по данным литературы, колеблется от 1:500 до 1:3000, в среднем — около 1 на 700 человек.

Селективный дефицит IgA может быть обусловлен тем, что снижено количество В-лимфоцитов с мембранными IgA или IgA, которые продуцируются В-лимфоцитами, но не способны отщепляться от мембран. При этом также не исключают нарушения функции Т-лимфоцитов-хелперов, которые не выполняют хелперной функции в отношении ответа на антиген IgA-несущих В-лимфоцитов.

Клинически селективный дефицит IgA характеризуется следующим:

1) рецидивирующими инфекциями дыхательной и пищеварительной систем, что проявляется частыми ОРВИ, бронхитами, пневмониями, диареей и др.;

2) диагностический уровень IgA в сыворотке крови ниже 0,1 г/л (в норме — 0,5—1,3 г/л). Сывороточные уровни иммуноглобулинов G и M в норме или несколько повышены.

Прогноз сравнительно хороший, большинство больных доживают до взрослого возраста.

Комбинированные первичные иммунодефицита являются наиболее тяжелыми формами иммунодефицитов.

РЕТИКУЛЯРНАЯ ДИСТЕНЕЗИЯ - очень тяжелая форма иммунодефицита, связана с нарушением пролиферации и дифференцировки лимфоидных и миелоидных клеток. В связи с этим у больных наблюдается отсутствие не только Т- и В-лимфоцитов, но и гранулоцитов (нейт-

рофилов, эозинофилов). При этом эритроцитарный и мегакариоцитарный ростки не затронуты.

Клинически данный вид иммунодефицита проявляется с первых дней жизни ребенка рвотой, диареей, инфекциями, общим тяжелым состоянием и задержкой развития ребенка.

Дети с этим типом первичного иммунодефицита погибают в первые месяцы после рождения от тяжелого септического процесса, чаще — стафилококковой этиологии.

ЛИМФОЦИТОФИЗ (ШВЕЙЦАРСКИЙ ТИП ИММУНОДЕФИЦИТА) также является тяжелым комбинированным иммунодефицитом, который проявляется на 2—3-м месяце жизни и характеризуется злокачественным течением, что обуславливает летальный исход в первые месяцы после рождения.

Этот иммунодефицит встречается в двух формах с разным типом наследования: связанный с X-хромосомой и аутосомно-рецессивный.

Заболевание развивается в результате расстройства дифференцировки стволовых клеток-предшественников лимфоцитов с последующим нарушением нормального развития Т- и В-лимфоцитов.

Клинические проявления заболевания:

1) иммунологические нарушения — тяжелые рецидивирующие инфекции слизистых оболочек и кожи, бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта (диарея);

2) характерна лимфопения, вплоть до алимфоцитоза, снижение уровня иммуноглобулинов всех классов;

3) задержка или полная остановка роста и развития ребенка с проявлениями непропорциональности (карликовость, укорочение конечностей).

СИНДРОМ ЛУИ-БАР составляет 7,2% всех случаев первичных иммунодефицитов (Kobayashi, 1980). Это аутосомно-рецессивное заболевание, которое начинается постепенно, и только к 5—10 годам его диагностика не вызывает сомнения.

В основе заболевания лежит дефектный ген, который назван *atm* (атаксия-тегеангиэктазия *mutated*), продуктом которого является белок, вовлеченный в контроль клеточного роста.

Клиническая картина довольно полиморфна и проявляется следующим образом:

1) неврологическими нарушениями — в виде неуверенной походки, уменьшения объема и замедленности произвольных движений, мозжечковой атаксии, непроизвольных движений (гиперкинезов). В основе этих нарушений лежит перерождение клеток Пуркинье;

2) сосудистыми нарушениями, которые проявляются расширением (телеангиэктазией) сосудов конъюнктивы, кожи лица и других участков;

3) иммунологическими нарушениями, которые характеризуются вялотекущими рецидивирующими инфекциями дыхательной системы, что приводит к развитию бронхоэктазов, ателектазов и пневмосклероза. Это приводит к снижению количества Т-лимфоцитов и их пролиферативной

активности на ФГА. У большинства больных (70%) отмечен низкий уровень или отсутствие сывороточного и секреторного IgA, а также дефицит IgE.

Пока не удалось установить механизм взаимосвязи между этими группами нарушений. Полагают, что первичными являются нарушения в иммунной системе, а неврологические и сосудистые изменения являются вторичными — в результате вирусной инфекции с аутоиммунными механизмами деструкции. В последнее время удалось установить, что мозговые факторы, необходимые для поддержания жизнедеятельности клеток Пуркинье в мозжечке, действуют через сигнальную систему белка atm.

СИНДРОМ ВИСКОТГА—ОЛДРИЧА относится к комбинированным первичным иммунодефицитам, в основе которого лежит дефект гена, локализованного в Xpl 1.22—11.23, ответственного за синтез белка, названного WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein). Считают, что этот белок отвечает за формирование цитоскелета лимфоцитов, поскольку при данном заболевании выявляется снижение плотности микроворсинок на лимфоцитах.

Заболевание характеризуется признаками иммунной недостаточности, тромбоцитопении и экземы. Составляет около 6% всех видов первичных иммунодефицитов и встречается с частотой 5:1 000 000.

Заболевание проявляется во втором полугодии жизни ребенка. Большинство детей погибают в раннем детском возрасте.

Клинически заболевание характеризуется иммунологическими нарушениями, которые проявляются вирусными, бактериальными, грибковыми инфекциями, поражают кожу, верхние дыхательные пути, вызывают отит и др. При исследовании иммунного статуса отмечен низкий уровень IgA за счет его гиперкатаболизма (распада), и высокий уровень IgE (который ответствен за аллергические реакции). Содержание иммуноглобулинов G и A — в пределах нормы.

Первоначально клеточный иммунитет не нарушен, но со временем снижается общее количество лимфоцитов и Т-лимфоцитов, пролиферация на ФГА. Прогрессируют гистологические изменения в лимфатических узлах.

Помимо иммунологических нарушений, характерно наличие тромбоцитопении, что приводит к кровотечениям. Кроме того, характерно поражение кожи в виде экземы.

СИНДРОМ «ГОЛЫХ» (ЛЫСЫХ) ЛИМФОЦИТОВ. Представляет собой первичный иммунодефицит с полным отсутствием экспрессии всех молекул HLA II класса (HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR). Это приводит к дефектам презентации антигенов Т-клеткам в процессе первичного распознавания.

Однако при этом заболевании первичный дефект лежит не в локусе HLA-II, а связан с дефектами регуляторных факторов. Описано два молекулярных варианта болезни. Первый связан с белком СИТА (class II transactivator), участвующим в передаче активирующего сигнала, например интерферона-гамма, второй — с одним из промотерных белков,

RF-X. В результате экспрессия продуктов локуса **HLA-II** становится принципиально невозможной, а у больных с этими дефектами не обнаруживается ни мембранных молекул — продуктов **HLA-II**, ни соответствующей mRNA.

По не совсем ясным причинам у части больных одновременно страдает экспрессия **HLA I** класса. Это до сих пор вызывает определенную терминологическую путаницу, так как первые больные, у которых был обнаружен этот дефект, не экспрессировали **MHC-I** (**HLA-A**, **HLA-B** и **HLA-C**), однако экспрессия молекул **MHC-II** у них не определялась. Тогда болезнь была названа синдромом «голых» лимфоцитов («bare lymphocyte syndrome»), и только сравнительно недавно был обнаружен ее молекулярный механизм.

Начальные клинические проявления синдрома «голых» лимфоцитов появляются в возрасте 3—6 мес. Наблюдаются частые респираторные инфекции, интерстициальные пневмонии, грибковые и вирусные инфекции (аденовирус, цитомегаловирус, герпес). Выявляется синдром мальабсорбции, происходит задержка роста и развития ребенка.

Иммунологические нарушения характеризуются снижением уровня иммуноглобулинов в крови, отсутствием образования антител, но при этом наблюдается нормальное количество Т- и В-лимфоцитов в периферической крови. Реакция бластной трансформации лимфоцитов на митогены отсутствует, также нет реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Таким образом, как следует из приведенных выше данных, нормальное становление и развитие иммунной системы имеет важное клиническое значение в связи с возможностью развития тяжелых иммунодефицитных состояний.

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И ДРУГИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ

(3)

Становление важнейших функций **КОМПЛЕМЕНТА** (очищение крови от иммунных комплексов, литическое действие на клетки, нейтрализация вирусов, иммунорегуляторное действие) происходит позднее, чем развитие Т- и В-лимфоцитов. Через плацентарный барьер белковые структуры комплемента не проникают, и плод не может получить их от матери.

Способность плода синтезировать белки системы комплемента доказывается следующими фактами: обнаружением его компонентов в культурах фетальных клеток, расхождением фенотипов полиморфных компонентов у матери и плода (**C2**, **C3**, **C4**), идентификацией тех компонентов комплемента в крови плода, которые отсутствуют у матери (наследственный дефицит).

Белки системы комплемента не переходят через плацентарный барьер. Отдельные компоненты комплемента зарегистрированы в тканях плода

уже на 6-й неделе внутриутробной жизни, в крови — на 10-й неделе. Одним из первых синтезируется ключевой компонент классического пути — C3; компоненты C2, C4, C5 синтезируются на 8-й неделе, C7 и C9 — на 16-й неделе. К 19-й неделе внутриутробной жизни кровь плода содержит все компоненты комплемента. Содержание компонентов C3 и C4 в крови плода к моменту родов достигает 50—75% уровня, определяемого у матери. То же самое установлено в отношении гемолитической активности СН50 и содержания фактора В. Наряду с этим уровень компонентов мембраноатакующего комплекса C8 и C9 едва достигает у новорожденного 10% нормальных показателей такового у взрослых. Низкое содержание факторов C3 и В крови новорожденных определяет недостаточную опсоническую активность плазмы, что служит одним из существенных условий чувствительности организма новорожденного по отношению к инфекции.

Примерно к 3-му месяцу постнатальной жизни содержание основных компонентов классического пути активации комплемента достигает величин, определяемых у взрослых. При развитии воспалительных процессов у новорожденных в защитные реакции включается альтернативный каскад реакций комплемента (не вовлекающий специфические антитела), а позднее активируется классический путь. Однако к моменту рождения система активации комплемента по альтернативному пути остается незрелой.

Изучение развития системы молекулярных медиаторов иммунного ответа (интерферона, интерлейкинов, многочисленных факторов активации отдельных клеточных типов и клонов) фактически находится на начальных этапах, поэтому сведения об этих процессах крайне ограничены.

Установлено, что во внутриутробном периоде во всех тканях, плаценте, амниотической жидкости **альфа-интерферон** определяется в значительных количествах (до 10 ед. на 1 г ткани): эмбрион буквально пропитан альфа-интерфероном. Уровень такого эндогенного альфа-интерферона в крови значительно выше у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными детьми. По-видимому, на ранних этапах онтогенеза функции системы интерферона направлены на регуляцию развития, а не на противоинфекционную защиту или на активацию естественных киллеров. Только способность клеток к продукции иммунного гамма-интерферона отражает противоинфекционную резистентность. В периоде новорожденное[™] и грудного возраста продукция гамма-интерферона крайне ограничена. Переход с раннего на зрелый тип функционирования системы интерферона происходит после первого года жизни (до 3 лет), при этом уровень эндогенного интерферона снижается в 8,8 раза. Но и в этот период образование зрелого альфа- и гамма-интерферона существенно ниже, чем у взрослых.

ФАГОЦИТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ (гранулоциты, моноциты, макрофаги). Во внутриутробном периоде гранулоциты появляются в печени плода на 2-м месяце беременности, а к 5-му месяцу главным их продуцентом становится костный мозг. Внутриутробные инфекции ведут к быстрому истощению пула нейтрофилов. В функциональном отношении

гранулоциты плода (по данным исследований пуповинной крови и крови недоношенных) отличаются низким хемотаксисом, а также ограниченной способностью к адгеренции (прилипанию). Весьма недостаточны миграция и необходимая для нее деформобильность клетки, что обусловлено более жесткой, чем у взрослых, мембраной клеток.

Последнее обстоятельство связывается с повышенным содержанием насыщенных жирных кислот в мембранных липидах новорожденных и более низким количеством ненасыщенных жирных кислот, которые придают мембранам свойство текучести. К концу беременности нейтрофилы способны генерировать токсические радикалы кислорода, т.е. генерировать дыхательный «взрыв» фагоцитов. Однако образуемый лейкоцитами супероксид-анион слабо преобразуется в энергичные бактерицидные формы — перекись водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород. Цепные реакции перекисного окисления быстро угасают, а недостаточная реакция высвобождения лизосомных ферментов и катионных белков раскрывает причину незавершенности фагоцитоза.

Одной из принципиальных проблем внутриутробного развития иммунокомпетентной ткани и органов является вопрос о стимулах их развития. Тот факт, что развитие тимуса у плода, а также постоянное закономерное увеличение количества Т- и В-лимфоцитов в его крови и лимфоидных органах происходит при отсутствии внешней антигенной стимуляции, дает основание некоторым исследователям поставить под сомнение необходимость любой антигенной стимуляции для нормального развития и функционирования иммунной системы. Однако следует иметь в виду, что смена антигенно различающихся клеточных поколений и фетальных белковых компонентов в результате закономерно развивающейся дифференцировки и гистогенеза может служить особым антигенным стимулом для иммунокомпетентных клеток. По-видимому, развитие и становление иммунной системы — результат реализации генетической программы онтогенеза, для полноценного завершения которой необходима внешняя или внутренняя антигенная стимуляция.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Система комплемента обеспечивает усиление специфической защиты при иммунных (и неиммунных) реакциях организма: ее активация приводит к прямому лизису клетки и к стимуляции фагоцитарной активности. Процесс активации обусловлен ферментными системами ограниченного протеолиза.

Классический путь активации комплемента обеспечивает его участие в формировании иммунных комплексов, в состав которых могут входить иммуноглобулины М, G1, G2, G3, фрагмент фактора Хагемана, белок А микроорганизмов, комплексы СРБ (например, с молекулой ДНК), некоторые вирусы и пораженные вирусом клетки. В целом этот путь направлен на усиление иммунного цитолиза.

Активация альтернативного пути в кровотоке осуществляется под влиянием многих агентов — вирусов, бактерий, грибов, паразитов, лимфобластоидных клеток, агрегированных белков и иммуноглобулинов, полианионов, полисахаридов, зимозана, инсулина, кристаллов солей, бактериальных липополисахаридов, продуктов деградации коллагена I и II типов, некротизированных ворсинок хориона и др. Запуск альтернативного каскада реакций комплемента не зависит от наличия антител.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Недостаточность системы комплемента открыта в 1919 году. Это был первый аутосомно-наследуемый дефект плазматических белков. Однако интенсивное изучение наследственной патологии системы комплемента началось лишь во второй половине XX столетия. Это привело к изменению взглядов на частоту наследственных дефектов данной системы, которые теперь рассматриваются как самые частые наследственные аномалии белков человека.

Все известные дефекты комплемента подразделяют на три типа:

1) истощение системы как результат потребления С-активирующими агентами, например иммунными комплексами (системная красная волчанка, ревматоидный артрит);

2) функциональная неполноценность отдельных компонентов (например в силу вариаций, присущих полиморфным системам);

3) наследственные дефекты синтеза отдельных компонентов.

В связи с тем, что система комплемента включает более 20 различных белков, существуют ее многообразные наследственные дефекты, связанные с выпадением функции одного или нескольких компонентов классического (C1—C9) и альтернативного пути (пропердин, фактор В, фактор Н и др.). Эти дефекты являются следствием отсутствия синтеза белковых молекул (делеция генов) или такого изменения их структуры, которое не проявляет активности (мутации соответствующих генов). В подавляющем большинстве случаев дефекты синтеза компонентов классического пути наследуются кодоминантным путем. Недостаточность ингибитора C1-эстеразы отличается доминантным типом наследования, и дефицит пропердина наследуется в сцеплении с полом.

До недавнего времени наследственные дефекты системы комплемента считались исключительно редкими, однако появились данные, которые позволяют рассматривать их как самые частые аномалии белков человека. Так, ген недостаточности C2-C2QO встречается у 1% популяции, проявляясь в гомозиготном состоянии с частотой 1:10 000. Имеются два локуса гена C4 (А и В). Частота гена составляет в кавказской популяции 14%, а C4BQO—C4AQO — 18%. Полный дефицит C4 в отличие от частичного наблюдается при мутации всех генных локусов, что происходит редко. Частота мутации гена ингибитора C1 эстеразы C1-INH-QO составляет

0,0005%, но этот доминантно наследуемый ген фенотипически проявляется не только у гомозигот, но и у гетерозигот. Частота аллелей QO пока не установлена для компонентов C6—C7—C8, но сообщалось об относительно большой распространенности дефекта C9 в Японии.

В зависимости от клинико-функциональных проявлений наследственные дефекты системы комплемента подразделяются на 5 категорий:

1) дефекты начальных этапов активации комплемента по классическому пути;

2) дефицит C3- и C3b-ингибитора;

3) дефекты терминальных компонентов;

4) дефекты компонентов альтернативного пути.

Дефекты начальных этапов активации по классическому пути включают отсутствие компонентов Clq,Clr,Cls, C2 и C4. При этом наиболее тяжелые клинические проявления связаны с отсутствием Clq и C4. Дефицит Clq сочетается с недостаточностью клеточного иммунитета и гипогамма-глобулинемией. С недостаточностью Clq связывают развитие системного васкулита, а также симптомокомплекса, который включает поражение кожи, алопецию, феномен Рейно, язвенный стоматит, поражение почек с отложениями в мезангиуме IgM и C3b, C3a, C3 и C5 — в стенках периферических артерий.

Дефицит Clr проявляется микробно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей, артралгиями, артритами.

Дефицит C1-эстеразы (ингибитора Clq), наследуемый по аутосомно-доминантному типу, — одна из наиболее частых аномалий системы комплемента. Она проявляется кризами ангионевротических отеков, чаще — в области гортани (ларингостеноз), или спазмами кишечника (возможны даже оперативные вмешательства). Резистентность по отношению к инфекции при дефиците C1-эстеразы не изменена. В плазме больных находят кининоподобный пептид, вызывающий секрецию гистамина, спазм гладкой мускулатуры. Продукцию этого пептида подавляют соевый ингибитор трипсина, гепарин, но не антигистаминные препараты. Склонность к отекам исчезает при приеме синтетических андрогенов эпислон-аминокапроновой кислоты.

Дефицит компонента C2 у 1/3 лиц не проявлялся клинически; две трети — больные женского пола, страдающие системной красной волчанкой (СКВ) и кожными проявлениями (дерматозы и фоточувствительность). Описаны также геморрагический васкулит, полимиозит. Титр антинуклеарных антител у больных, как правило, низкий. Больные склонны к повторным микробно-воспалительным процессам (в легких, коже), к формированию циркулирующих иммунных комплексов, гломеруло-нефрита.

У детей с дефицитом факторов C3, C3b инактиватора снижена сопротивляемость к вирусным или бактериальным инфекциям. При дефиците C3 отмечены повторные пневмококковые пневмонии, поражения суставов, васкулит. У всех имелась недостаточность опсонизации, хотя в крови было повышенное содержание ИК. Дефект опсонизации обнаруживается по неспособности полинуклеаров фагоцитировать грибы кандиды.

• ‘*’ Как правило, наследственный дефицит С3 проявляется синдромом иммунодефицита или как иммунокомплексная патология (системная красная волчанка, гломерулонефрит). Поражение почек наблюдается даже у гетерозигот. Отсутствие С3 всегда ведет к нарушениям опсонизации, хемотаксиса и фагоцитоза, что лежит в основе повышенной чувствительности больных к инфекционным агентам.

Отсутствие С3 может быть связано с его ускоренным катаболизмом при недостаточности ингибитора С3-INA. Рецидивирующие микробно-воспалительные заболевания и в этом случае могут быть ведущими проявлениями дефекта.

Дефицит четвертого компонента С4 имеет более сложную природу. Синтез кодируется двумя генами, С4А и С4В, тесно связанными с генами главного комплекса тканевой совместимости — HLA-B и HLA-D/DR (6-я хромосома); полное выпадение синтеза (или функции) С4 выявляется примерно у 1% популяции и преимущественно у девочек. При недостаточности С4 развивается симптомокомплекс системной красной волчанки, гиперкератоз ладоней и стоп с инфильтрацией и атрофией кожных покровов на конечностях.

Недостаточность терминальных компонентов комплемента обнаруживается редко. Пока в литературе описаны немногочисленные наблюдения дефицита С5, С6, С7, С8, С9. Однако это объясняется не редкостью данных состояний, а ограниченными возможностями лабораторий по их выявлению. Общими чертами этих дефектов служат подверженность заболеваниям, вызванным диплококками (менингит, гонорея), низкая бактерицидная активность крови. Сцепления с фенотипами (гаплотипами) HLA не прослеживаются. Иногда отсутствие отдельных терминальных компонентов комплемента выявляется случайно у здоровых лиц. При отсутствии С5 развиваются системная красная волчанка и инфекции, вызванные нейссериями (гонококковый артрит, менингококковый менингит). Функциональная недостаточность С5 выявлена у детей с синдромом, имевшим сходство с болезнью Лейнера. Это заболевание наблюдается у детей первых недель жизни, проявляясь эритемой, себорейным дерматитом, нарушениями пищеварения и питания (задержка роста). Однако дефицит С5 не является единственной причиной болезни. Так, у многих детей отмечены гипогамма-глобулинемия, дефекты фагоцитоза. В связи с этим болезнь Лейнера можно рассматривать как полигенное заболевание, связанное с влиянием главного гена недостаточности С5.

Дефицит фактора С6 установлен у 15% больных мембрано-пролиферативным гломерулонефритом, тогда как при других формах гломерулонефрита он обнаружен у 2,9% больных. Однако пока неясно, имеется ли в данном случае врожденный дефект системы комплемента, предрасполагающий к развитию мембрано-пролиферативного гломерулонефрита, или речь идет о поглощении комплемента иммунными комплексами.

Дефицит терминальных компонентов комплемента С5—С8 определяет особую подверженность инфекциям, вызванным грамотрицательными микробами — нейссериями (менингиты, менингококкемия, гонококковая инфекция), часто рецидивирующими. Отмечены также частые случаи токсоплазмоза, хронического пиелонефрита, аутоиммунных

заболеваний. Фагоцитарная система может компенсировать недостаточность комплемента. Ослабление резистентности к инфекции наблюдается также при дефиците С9, но только у 20% людей с этой недостаточностью. По-видимому, это один из часто встречающихся видов недостаточности системы комплемента и в большинстве случаев — безобидный (молчащий).

Существуют аномалии защиты, связанные с дефектами альтернативного пути активации комплемента.

В целом система комплемента представляет собой жизненно важный комплекс компонентов, обеспечивающих защиту организма от инфекции.

Дефекты отдельных компонентов комплемента приводят к повышению восприимчивости организма к патогенным микроорганизмам.

Итак, недостаточность системы комплемента следует предполагать в следующих клинических ситуациях:

1) аутоаллергические заболевания — системная красная волчанка, анафилактоидная пурпура, дерматомиозит, хронический гломерулонефрит, когда клинические и лабораторные данные не типичны. Эти заболевания связаны с дефектами компонентов $C1q$, $C1r$, $C1s$, $C4$, $C2$, $C3$;

2) рецидивирующие пиогенные инфекции могут возникать при дефиците различных факторов классического и альтернативного пути активации комплемента. Они сходны с клиническими проявлениями синдрома иммунного дефицита;

3) рецидивирующие менингококковые и гонококковые инфекции (менингиты, артриты), как правило, связаны с дефектами терминальных компонентов системы комплемента.

КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ИММУНОГЕНЕЗА И ВТОРИЧНАЯ (ПРИБРЕТЕННАЯ) НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ПЕРВЫМ критическим периодом после рождения является период новорожденноеTM, когда организм внезапно встречается с огромным количеством антигенов. Иммунная система подвержена сильным супрессорным влияниям, пассивный гуморальный иммунитет обеспечивается материнскими антителами. Отмечаются функциональный дисбаланс Т-лимфоцитов, несоответствие эпитопов CD или ОКТ супрессорной или хелперной функции клеток. Определяется расхождение фенотипа и функций Т-лимфоцитов, которое можно объяснить следующим образом: 1) супрессорную функцию осуществляют не только СО8-лимфоциты, но и другие клетки: незрелые тимоциты, СО4-индукторы супрессии, лимфоциты с двойными маркерами $CD4:CD8$, нулевые супрессоры. При этом все Т-лимфоциты новорожденных несут маркер незрелости $CD1a$ (ОКТ6), исчезающий в зрелых клетках. На В-лимфоцитах экспрессированы типичные антигены $CD19$, $CD20$, $CD23$, $CD25$, но лишь ограни-

ченное их число способно к синтезу и секреции иммуноглобулинов, и только класса IgM. Нейтрофилез в крови сменяется абсолютным лимфоцитозом. Процессинг антигенов снижен и в силу функциональной слабости фагоцитов. Низкая активность естественных киллеров сочетается с ограниченным синтезом гамма-интерферона. Для этого периода характерны низкая резистентность по отношению к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре, некоторым вирусам (герпес, цитомегаловирус, Коксаки В). Отмечается склонность к генерализации микробно-воспалительных процессов (септические состояния).

ВТОРОЙ критический период (3—6 месяцев) характеризуется ослаблением пассивного гуморального иммунитета в связи с катаболизмом материнских антител. В этот период сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций при выраженном лимфоцитозе. На большинство антигенов (инфекции) развивается первичный иммунный ответ с преимущественным синтезом IgM-антител, не оставляющим иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также при вакцинации против столбняка, дифтерии, коклюша, полиомиелита, кори, и только после 2—3-й ревакцинации развивается вторичный иммунный ответ с образованием IgG-антител и стойкой иммунологической памяти. Вакцинация может не повлечь иммунного ответа, если в крови детей еще циркулируют материнские антитела или если дети получали, по показаниям, препараты крови, гамма-глобулина, плазмы. Дети сохраняют очень высокую чувствительность к РС-вирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам (пневмонии, бронхолиты). Вирус гепатита В редко вызывает желтушные формы болезни, чаще — акродерматит (синдром Джанотти—Крести). Атипично протекают коклюш, корь, не оставляя иммунитета. Проявляются недостаточность системы местного иммунитета (повторные ОРВИ), многие наследственные иммунодефициты, нарастает частота пищевой аллергии.

ТРЕТИЙ критический период — 2-й год жизни. В это время значительно расширяются контакты ребенка, получившего навыки свободного передвижения, с внешним миром. Сохраняется первичный характер иммунного ответа на многие антигены, однако синтез IgM антител уже переключается на образование антител класса G. В этот период дифференцируются клоны В-лимфоцитов, синтезирующие субклассы IgG1 и IgG3. Однако синтез субклассов IgG2 и IgG4 запаздывает. Содержание лимфоцитов в крови достигает максимальных значений. Супрессорная направленность иммунной системы сменяется преобладанием хелперной функции по отношению к клонам В-лимфоцитов, синтезирующих IgM, IgG1, IgG3. Система местного иммунитета остается неразвитой, дети чувствительны к респираторным вирусным инфекциям. Полисахаридные антигены отдельных серотипов пневмококка вообще не индуцируют гуморального иммунитета, он отсутствует по отношению к палочке инфлюэнцы у 30% детей данного возраста. В этот период начинают проявляться многие минорные аномалии иммунитета, иммунокомплексные, аутоиммунные болезни. Проявления иммунопатологического диатеза (атопия, аутоиммунный диатез) четко не дифференцируются. Дети

особенно склонны к повторным вирусным и микробновоспалительным заболеваниям органов дыхания.

ЧЕТВЕРТЫЙ критический период — 4—6-й годы жизни. В этом, возрасте отмечается второй перекрест в содержании форменных элементов крови. Средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню таковой у взрослых, уровень IgA в плазме еще не достигает окончательных значений, содержание IgE в крови повышается до максимальных величин. Система местного иммунитета у большинства детей завершает свое развитие. Данный период характеризуется высокой частотой atopических, паразитарных, иммунокомплексных заболеваний, проявлением поздних иммунодефицитов. Формируются многие хронические заболевания полигенной природы.

ПЯТЫЙ критический период — подростковый возраст (у девочек — с 12—13 лет, у мальчиков — с 14—15 лет). Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Повышение секреции половых гормонов (прежде всего — андрогенов) ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции его гуморального звена.

Половые гормоны у мальчиков-подростков оказывают более выраженное влияние на количество клеток, экспрессирующих HLA-DR, и на число циркулирующих CD19 (В-лимфоцитов), а у девушек — на более высокое соотношение CD4:CD8 клеток. Тяжесть atopических заболеваний у многих подростков ослабевает. Окончательно формируются сильный и слабый типы иммунного ответа. Усиливается воздействие экзогенных факторов на иммунную систему. Отмечается новый подъем хронических воспалительных, аутоиммунных, лимфопролиферативных и некоторых вирусных заболеваний.

Процессы становления иммунной системы могут замедляться под влиянием многих факторов, которые в раннем возрасте обуславливают «поздний иммунологический старт» или (в любом возрасте) ведут к иммунодефициту. Такими факторами могут быть воздействие ксенобиотиков на иммунную систему в период закладки и дифференцировки ее органов и клеток; внутриутробные инфекции, в особенности лимфотропными ДНК-вирусами (цитомегалия, вирусы герпеса, Эпштейна— Барра), а также вирусом краснухи и ВИЧ; иммунодефициты в результате повторных РНК-вирусных инфекций органов дыхания или пищеварительного тракта; полигенно наследуемые иммунодиатезы; малые (компенсированные) аномалии иммунной системы; классические иммунодефициты (в том числе гетерозиготность по отдельным рецессивным мутантным генам); ятрогенные и экопатогенные влияния на иммунную систему в критические периоды развития.

Функциональная незрелость иммунной системы у детей предрасполагает к развитию у них вторичной (приобретенной) иммунологической недостаточности.

Под вторичной иммунологической недостаточностью понимают вызванное возбудителем или каким-либо экзогенным фактором угнетение

(или разрушение) того или иного звена иммунной системы, в результате чего снижается ответ иммунной системы на широкий спектр антигенов различных возбудителей.

Вторичная иммунологическая недостаточность представляет собой конечный результат функциональных расстройств и патологических изменений иммунной системы на органном уровне. Необратимые поражения иммунной системы возникают редко, только в терминальном состоянии больных.

В отличие от первичной иммунной недостаточности, вторичная иммунологическая недостаточность не связана с генетически опосредованным блоком какого-либо звена иммуногенеза, а развивается под влиянием самых разнообразных поражающих факторов, действующих на первоначально неизменную иммунную систему.

Группой экспертов ВОЗ опубликован перечень основных заболеваний и факторов, воздействие которых может привести к развитию вторичной иммунологической недостаточности. Среди них выделяют следующие:

1) протозойные и глистные болезни — малярия, трипаносомоз, токсоплазмоз, лейшманиоз, шистозоматоз, трихинеллез и др.;

2) бактериальные инфекции — лепра, туберкулез, сифилис, пневмококковые и менингококковые инфекции и др.;

3) вирусные инфекции:

а) острые вирусные инфекции — корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, ветряная оспа, острый гепатит;

б) персистирующие вирусные инфекции — хронический гепатит В, цитомегаловирус и др.;

4) нарушения питания — несбалансированное, нерациональное питание, гипотрофия, кахексия, нарушение кишечного всасывания, потеря белка через почки;

5) другие патологические состояния — злокачественные заболевания, заболевания почек с ХПН, нефротический синдром, хронические заболевания печени, эндокринные заболевания и др.;

6) физические, химические и другие факторы — ионизирующая радиация, электромагнитные поля, СВЧ, лекарственные препараты и др.

В отличие от первичных иммунодефицитов, вторичная иммунологическая недостаточность встречается в любом возрасте у детей, имеет благоприятный прогноз, нередко достигается полное излечение и восстановление иммунной системы.

При вторичных иммунодефицитах преобладают поражения Т-системы иммунитета, которые, как правило, предшествуют во времени изменению В-системы. При этом В-система иммунитета поражается только при развитии инфекционного процесса.

Механизмы развития вторичного иммунодефицита заключаются в том, что различные бактериальные, вирусные, лекарственные агенты или физико-биологические факторы воздействуют на клетки и органы иммунной системы, изменяя их метаболическую активность, поверхностные рецепторы, активируя и угнетая отдельные субпопуляции иммунокомплементных клеток.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Среди заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом, в последнее время большой интерес представляет заболевание, о котором впервые в 1981 году сообщил Центр по контролю болезней США, под названием синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД, в английском языке — Acquired Immune Deficiency Syndrome). Это было сообщение о заболевании пневмонией пяти молодых, ранее здоровых мужчин, проживающих в Нью-Йорке и Лос-Анджелесе, которое было названо *Pneumocystis carini*, неспособных вызывать заболевание у людей с полноценной иммунной системой.

В дальнейшем сообщения о новом заболевании появлялись с невероятной быстротой. К ноябрю 1984 года в США было зарегистрировано 6921 случай СПИДа, в Европе на 31 декабря 1984 года — 762 больных, причем 417 из них впервые зарегистрировано в 1984 году. На конец сентября 1985 года в мире было зарегистрировано более 15 000 случаев СПИДа, а уже к июню 1986 года — 21 517 случаев СПИДа.

Заболевание было выявлено более чем в 40 странах мира, но частота его обнаружения в разных странах различна. Так, в Заире примерно 250 случаев на 1 млн населения, США — 16, в Бельгии и Дании — 7, в Швейцарии — 6, во Франции — 5, в Нидерландах — 3, в Германии и Великобритании — 2.

В последнее время в США ежедневно выявляются 5—10 больных со СПИДом.

Почему СПИД привлек внимание врачей-педиатров? Потому, что к ноябрю 1984 года в США было зарегистрировано 72 случая СПИДа у детей, а к декабрю 1985 года — уже 217. В настоящее время считают, что среди всех заболевших ВИЧ-инфекцией дети составляют около 1%.

Таким образом, заболевание приобрело международное значение, привлекло внимание врачей разных специальностей, имеет выраженный эпидемический характер и значительные социальные последствия, поскольку смертность от СПИДа в настоящее время составляет 50—80%.

СПИД — это инфекционное заболевание вирусной природы. Возбудитель заболевания — вирус, названный человеческим Т-лимфотропным вирусом (ВИЧ). Вирус относится к группе ретровирусов и передается через жидкости тела (кровь, сперма) при половом контакте, при повторном использовании нестерильных игл (особенно это относится к наркоманам), а также трансплацентарно. Причем трансплацентарная передача вируса HTLV-III может осуществляться уже к 15-й неделе гестации. Именно этот путь передачи является основным для инфицирования детей. Установлено, что 35—65% HTLV-III позитивных женщин рожают инфицированных детей. Лишь в Нью-Йорке в 1986 году ожидалось 2000 беременностей у HTLV-III инфицированных женщин.

По данным Центра контроля заболеваний США, вирусоносительство СПИДа выявлено у 1,5 млн человек.

Таким образом, в зоне особого риска развития СПИДа у детей находятся: а) дети, больные гемофилией, которые для лечения получают концентрат фактора крови УШ, готовящийся более чем из сотен образцов

донорской крови; б) дети, которые получали гемотрансфузии от доноров с развившимися у них позднее СПИДом; в) дети, у которых один из родителей имеет СПИД и находится в тесном контакте; г) дети, родившиеся от родителей, имеющих СПИД.

Инкубационный период при СПИДе (т.е. время между инфицированием и клиническими проявлениями иммунодефицита) колеблется от 4 месяцев до 4—5 лет.

ВИЧ-инфекция возникает потому, что вирус иммунодефицита человека обладает избирательной способностью поражать Т-лимфоциты-хелперы, количество которых падает ниже $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$. При этом возникает снижение общего количества Т-лимфоцитов, угнетен или отсутствует пролиферативный ответ Т-клеток на ФГА и антигены. Наиболее типично резкое снижение отношения Т-хелперы:Т-супрессоры — до 0,6 и менее (в норме — 2—3,5). Снижена функциональная активность В-лимфоцитов, но наблюдается увеличение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови всех или отдельных классов, а также высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов «антиген—антитело». Установлено резкое снижение функции естественных клеток киллеров, угнетается выработка гамма-интерферона.

Клинические симптомы ВИЧ-инфекции у большинства детей проявляются в возрасте до двух лет. Заболевание у детей характеризуется следующими основными признаками:

1) недостаточная прибавка ребенка в массе, задержка и отставание физического развития;

2) повторные бактериальные инфекции респираторного тракта, возможны сепсис, менингит, а также интерстициальная пневмония с лимфоцитарной инфильтрацией легочной ткани неясной этиологии у детей раннего и дошкольного возраста;

3) увеличение околушных слюнных желез, генерализованная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия;

4) упорная рецидивирующая молочница полости рта, хроническая рецидивирующая диарея.

Были предложены следующие критерии диагностики ВИЧ-инфекции у детей;

1) первичные клинические критерии:

- интерстициальная пневмония;
- резистентная к терапии молочница;
- увеличение слюнных желез;
- сепсис или менингит;
- мать или сибсы с подтвержденной ВИЧ-инфекцией;

2) вторичные клинические критерии:

- рецидивирующие бактериальные инфекции;
- генерализованная лимфоаденопатия;
- гепато- и спленомегалия;
- хроническая диарея;
- задержка развития;

3) лабораторные критерии:

- обнаружение антител к ВИЧ, идентификация его антигенов;

•*Hi_ повышенный уровень IgG или IgA;

- снижение соотношения CD4:CD8 (вплоть до исчезновения CD4);
- а: — увеличение В-лимфоцитов;
- анергия при кожных тестах.

ЛЕЧЕНИЕ. В настоящее время интенсивно разрабатывается проблема специфического лечения ВИЧ-инфекции. К сожалению, в настоящее время весь комплекс используемых лечебных мероприятий не обеспечивает выздоровления. Удастся только облегчить состояние больных и в какой-то мере ослабить выраженность клинических проявлений, продлить жизнь. Основным направлением борьбы с ВИЧ-инфекцией следует считать ее предупреждение, но не лечение.

Комплексное лечение ВИЧ-инфекции должно учитывать патогенное воздействие самого вируса, весь комплекс тяжелых иммунологических расстройств, возникающих на этом фоне многочисленных оппортунистических инфекций и неопластических процессов. Поэтому объем терапевтических мероприятий должен включать этиотропные препараты противовирусного действия, патогенетические средства — иммунокорректирующие препараты, лечение оппортунистических инфекций и неопластических процессов.

Противовирусные препараты, направленные на подавление репродукции ВИЧ, могут иметь разные точки приложения: ингибировать обратную транскриптазу, блокировать рецепторы на мембране клетки, что приводит к нарушению адсорбции и пенетрации вируса. Учитывая, что ВИЧ поражает ЦНС и локализуется в нервной ткани, необходимым свойством противовирусных препаратов должна быть их способность преодолевать гематоэнцефалический барьер.

В настоящее время наиболее перспективным и эффективным является зидовудин (азидотимидин, AZT, ретровир). Зидовудин применяют при бессимптомном носительстве ВИЧ (если число Т-лимфоцитов CD4 менее 500 в 1 мкл) и при симптомах ВИЧ-инфекции (вне зависимости от числа Т-лимфоцитов CD4). В качестве монотерапии зидовудин применяют новорожденным от ВИЧ-позитивных матерей. Для лечения ВИЧ-инфекции для монотерапии в настоящее время препарат не используется. Новорожденным зидовудин назначают внутрь по 8 мг на 1 кг в сутки через каждые 6 часов или внутривенно по 6 мг на 1 кг в сутки через каждые 6 часов в течение 6 недель. Детям старше года его назначают внутрь в суточной дозе 360—720 мг на 1 кв. м поверхности тела (максимально 200 мг), разделяя ее на 2—4 приема. При внутривенном введении суточная доза зидовудина составляет 480 мг на 1 кв. м поверхности тела, разделяя ее на 4 приема через каждые 6 часов.

Зидовудин оказывает вирусостатический эффект при добавлении в культуру Т-лимфоцитов, инфицированных ВИЧ. По своей структуре AZT является аналогом тимидина, отличаясь от него единственным признаком — наличием в 3-м положении ОН-группы вместо N₃. При попадании в клетку аналог нуклеотида включается в ДНК, которая синтезируется при помощи вируса, прекращая тем самым удлинение цепи ДНК, так как присоединение следующего нуклеотида становится невозмож-

ным. Укороченная вирусная ДНК неспособна встраиваться в хромосомную ДНК. Препарат хорошо проникает в спинномозговую жидкость, оказывает безусловный эффект через 2—4 нед применения, но не излечивает полностью от болезни. Лечебный эффект выражается в улучшении самочувствия, в улучшении объективных клинических и иммунологических данных, в продлении жизни больных. Безусловным показанием для назначения AZT считают наличие пневмоцистной пневмонии. Побочные действия — анемия, кожная сыпь, зуд, тошнота, головная боль. Токсичность препарата проявляется при использовании сравнительно высоких доз, но иногда и при умеренных дозировках. Предпринимаются попытки разработать индивидуальные дозы и режим введения AZT в целях уменьшения токсического действия. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции возможна высокая нейротоксичность препарата, что связано с пониженной детоксицирующей функцией печени, вызванной множественными инфекциями и применением других гепатотоксических препаратов.

При непереносимости зидовудина или прогрессировании ВИЧ-инфекции на фоне лечения этим препаратом показан диданозин (дидеоксиинозин, DDI). Суточная доза диданозина составляет 180—200 мг на 1 кв. м поверхности тела, которую вводят перорально или внутривенно 2 раза в сутки. Препарат более эффективен и менее токсичен, чем AZT. Проникает через плаценту, содержание в крови составляет 50% от уровня в крови матери. Он оказывает синергичное действие при совместном применении с AZT. Побочные эффекты связаны с возможным возникновением диареи, ретинита, ксеростомии, гиперсаливации, панкреатита, гепатита и периферической нейропатии. Но панкреатит, гепатит и нейропатия часто возникают, если суточная доза препарата превышает 12 мг/кг.

В последнее время для лечения ВИЧ-инфекции рекомендуют применять комбинированную терапию, которая включает 2 препарата аналога нуклеозидов, ингибирующих обратную транскриптазу, и препараты, ингибирующие протеазы (триплетная терапия). Обычно используют комбинацию зидовудин + диданозин + ингибитор протеаз (индинавир, ритонавир). Детям индинавир назначают в суточной дозе 250 мг на 1 кв. м поверхности тела в 3 приема через каждые 8 часов, а ритонавир назначают в аналогичной дозе, но 2 раза в сутки через 12 часов.

Детям с выраженным иммунодефицитом, в частности, при уровне IgG в сыворотке крови менее 2,5 г/л, частых тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекциях, уменьшении титра антибактериальных антител и неэффективности антибиотикотерапии, рекомендуют назначать внутривенно иммуноглобулин. Его вводят в дозе 400 мг/кг в течение 1 месяца.

При наличии пневмоцистной пневмонии, которая является наиболее типичным индикатором ВИЧ-инфекции, для лечения используют триметоприм (по 15—20 мг/кг/сут) и сульфаметоксазол (75—100 мг/кг/сут) 3—4 раза внутрь или внутривенно в течение 2—3 недель. Для профилактики пневмоцистной пневмонии применяют триметоприм (по 8 мг/кг/сут) и сульфаметоксазол (40 мг/кг/сут) внутрь в 1—2 приема.

ПРОФИЛАКТИКА. ВИЧ-инфекция, характеризующаяся пандемическим распространением, представляет серьезную опасность для населения. В условиях отсутствия специфических средств профилактики и лечения чрезвычайно важное значение имеют меры по неспецифическому предупреждению заболевания.

В сложившейся обстановке на первое место выступает санитарно-просветительная работа. Однако санитарное просвещение может лишь тогда достичь своих целей, когда в его проведении принимают участие все медицинские работники. Эпидемические особенности заболевания требуют особо настойчиво и целенаправленно проводить санитарно-просветительную работу среди молодых людей как наиболее активных в сексуальном отношении, а также среди представителей групп высокого риска. Их необходимо информировать о путях и факторах передачи инфекции, подчеркивая, что нет никаких данных о возможности распространения возбудителя воздушно-капельным путем, при случайных бытовых контактах, а также через продукты питания. В связи с тем, что возбудитель наиболее часто проникает в организм при половых контактах, целесообразно рекомендовать использование презервативов, особенно при случайных половых контактах. Зараженные женщины должны предохраняться от беременности, так как возбудитель передается плоду. Распространение инфекции происходит также при использовании загрязненных игл и шприцев.

Важное место в предупреждении распространения ВИЧ-инфекции должны занять скрининговые исследования по выявлению инфицированных лиц. Для этого организуется обязательное тестирование всех доноров крови, плазмы, спермы, органов и тканей. Необходимой мерой является обследование представителей групп высокого риска, в частности детей, страдающих гемофилией, которые на протяжении всей жизни подвергаются неоднократным переливаниям крови и ее препаратов. В связи с этим их также следует проверять в отношении инфицированности ВИЧ.

Препараты крови также являются потенциально опасными в отношении инфицирования ВИЧ. Поэтому в технологию производства этих препаратов включают этапы, направленные на инактивацию или удаление вируса. Так, при получении факторов VIII и IX применяют термоинактивацию. Холодовая преципитация этанолом обеспечивает безопасность иммуноглобулинов, хотя иногда приходится принимать дополнительные меры по деконтаминации препаратов иммуноглобулинов от ВИЧ.

ВИЧ достаточно чувствителен к действию обычных дезинфицирующих средств. Однако, учитывая серьезность инфекции, предлагается использовать повышенные концентрации препаратов. С этой целью рекомендуют применять хлорсодержащие средства, формальдегид, этанол, глутаральдегид. Концентрация хлора в универсальном дезинфицирующем растворе должна составлять 1 г/л. При дезинфекции оборудования и инструментария, загрязненного кровью или неочищенными органическими веществами, содержание хлора необходимо повысить до 10 г/л. В лабораториях, проводящих диагностические, в том числе вирусологические, исследования, рекомендуется использовать раствор, содержащий

5 г/л хлора. Формальдегид в качестве дезинфицирующего вещества следует применять в концентрации 50 г/л (5%-й раствор). Для этанола и глутаральдегида рекомендуемые концентрации составляют 700 г/л (70%-й раствор) и 20 г/л (2%-й раствор) соответственно.

Наиболее оптимальным способом дезинфекции инструментария и оборудования является стерилизация паром под давлением (в автоклаве). При стерилизации инструментов и оборудования, изготовленных из нетермоустойчивых материалов, можно использовать газовую стерилизацию или же 2%-й раствор глутаральдегида (в течение 30 мин).

Следует отдавать предпочтение использованию одноразовых шприцев и игл, а при их отсутствии проводить тщательную стерилизацию этих предметов многократного использования.

В целом необходимо подчеркнуть, что мероприятия, проводимые в медицинских учреждениях по предупреждению инфицирования вирусом гепатита В, гарантируют защиту от ВИЧ.

Профилактические мероприятия по отношению к медицинскому и обслуживающему персоналу должны быть такими же, как при вирусном гепатите В. При работе с кровью и другими биологическими жидкостями, уходе за больными, уборке помещений следует пользоваться перчатками. Не допускается контакт инфицированных инструментов, крови или секретов со слизистыми оболочками или открытыми ранами. В случае, если этого не удалось избежать, необходимо провести дезинфицирующие мероприятия. Не требуется дополнительных предосторожностей в виде использования маски, очков, специальных защитных костюмов, за исключением отдельных процедур, например интубации и бронхоэндоскопии. Необходимо избегать случайного ранения острыми инструментами, загрязненными потенциально инфицированным материалом, а также контакта поврежденных участков кожи с материалом от больных ВИЧ.

Решение относительно обучения и ухода за детьми с ВИЧ-инфекцией следует принимать исходя из состояния их нервной системы и физического статуса с учетом риска как для самих детей, так и для окружающих. Большинство детей могут посещать школу и неограниченно общаться со сверстниками.

Для дошкольников, а также детей с открытыми мокнущими повреждениями, неврологическими нарушениями, проявляющимися, например, в непроизвольном мочеиспускании или дефекации, рекомендуется создавать условия, исключаящие контакт окружающих с их кровью и жидкостями организма. Лица, ухаживающие за инфицированными детьми, должны быть информированы о методах предупреждения заражения. Во всех школьных и детских учреждениях уборка загрязненных жидкостями организма мест должна проводиться с использованием дезинфицирующих растворов, например хлорной извести. Необходимо постоянно следить за соблюдением инфицированными детьми гигиенических правил и своевременно принимать решение о степени их изоляции от окружающих. Врачи, наблюдающие детей, матери которых страдают ВИЧ или относятся к группам высокого риска, должны рассмотреть вопрос о проведении обследования на ВИЧ и целесообразность иммунизации детей живыми вакцинами (против кори, паротита, краснухи). В перечень медицинских об-

следований при передаче детей на воспитание приемным родителям необходимо включать исследование на инфицированность ВИЧ. В то же время проведение такого обследования всех детей перед поступлением в школу нецелесообразно.

В настоящее время ведутся интенсивные работы по созданию вакцины против ВИЧ-инфекции, однако препятствием в создании эффективной вакцины является чрезвычайно высокая изменчивость возбудителя, изменение структуры его поверхностных гликопротеидов. Поэтому в настоящее время основные усилия медицинских работников должны быть направлены на всестороннее использование комплекса неспецифических мер профилактики ВИЧ-инфекции.

Представленные данные о проблеме ВИЧ-инфекции, естественно, не исчерпывают всего многообразия этого заболевания. В современной иммунологии проблема ВИЧ-инфекции наиболее актуальна. Она требует значительных материальных средств для успешного решения.

Глава 10

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

РЕСПИРАТОРНЫЕ АЛЛЕРГОЗЫ

К респираторным аллергозам относятся заболевания, в патогенезе которых решающая роль принадлежит аллергии, а в клинической картине на первый план выступают симптомы поражения органов дыхания.

Аллергические поражения органов дыхания достаточно часто встречаются у детей, особенно раннего и дошкольного возраста. Считают, что аллергические заболевания носа, глотки и уха составляют 50—60% всех случаев заболеваний этих органов у детей.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Различают следующие клинические формы респираторных аллергозов у детей: 1) заболевания верхних дыхательных путей: аллергические риниты, синуситы, тонзиллиты, фарингиты, ларингиты, трахеиты и бронхиты; 2) бронхиальная астма; 3) аллергические пневмонии и альвеолит, эозинофильный легочный инфильтрат.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ. Аллергическим ринитом правомерно называют только те случаи ринита, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит аллергии. Последнее должно быть в каждом случае доказано с помощью комплекса современных методов диагностики.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Аллергические риниты являются распространенной патологией у детей. Наиболее часто начало аллергического ринита относится к 2—3 годам жизни, что связано в определенной степени с расширением контактов ребенка с новыми аллергенами (посещение детского сада). Начало аллергического ринита в возрасте до 6 лет отмечено у 70% больных. Пик заболеваемости приходится на возраст 3—4 года.

В раннем детском возрасте на втором месте по частоте после бронхиальной астмы находятся аллергический ринит и риносинусит; в дошкольном возрасте эти показатели уже становятся практически равными, а у школьников аллергические риниты и риносинуситы по распространенности уверенно лидируют.

К 14 годам у 15% детей и подростков имеются признаки аллергического ринита. Во всех возрастных группах мальчики болеют этим заболеванием чаще девочек.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Согласно классификации международного Консенсуса по диагностике и лечению ринита (1993 г.) аллергический ринит подразделяют на сезонный и круглогодичный. В первом случае имеется в виду ринит, вызываемый пылью растений, во втором — вызываемый рядом экзогенных аллергенов, контакт с которыми возможен независимо от сезона года.

Классическим примером аллергического ринита является «сенной насморк» (поллиноз), проявления которого носят сезонный характер, совпадая с периодом цветения растений, к пыльце которых у ребенка имеется повышенная чувствительность.

Имеется две формы хронического ринита, которые в каждом случае надо дифференцировать от истинного аллергического ринита: вазомоторный ринит и ринит, который в литературе последних лет чаще фигурирует под названием «неаллергический» или «неатопический». Установлено, что неаллергический ринит встречается в 10 раз чаще, чем аллергический.

ЭТИОЛОГИЯ. Для детей в различном возрасте характерны свои особенности этиологии аллергических ринитов. Так, в грудном и раннем детском возрасте причинами аллергического ринита чаще бывают пищевые аллергены (коровье молоко, молочные смеси, куриные яйца), медикаменты и вакцины, в дошкольном и школьном — ингаляционные аллергены. Но следует обратить внимание, что с пищевой аллергией связаны не более 2—5% случаев аллергического ринита.

Кроме того, у детей в возрасте старше 7 лет важное значение начинает приобретать бактериальная аллергия, которая проявляется реакциями замедленного типа.

Важную роль в развитии аллергического ринита имеет отягощенная аллергическая наследственность, выявляемая при аллергических ринитах — у 54%, а при риносинуситах — у 16% детей. Известно, что развитию респираторной аллергии способствуют анатомические особенности полости носа, длительный контакт с аллергеном, повышенная проницаемость слизистой оболочки и сосудистой стенки, кавернозная ткань носовых раковин. Острое респираторное заболевание провоцирует возникновение болезни. В 12% случаев аллергический ринит начинается у детей после перенесенной ОРВИ.

Возникновению аллергического ринита способствуют неблагоприятные условия внешней среды — контакт с домашними птицами и животными, рыбками и кормом для них, пухом, пером подушек, спорами грибов. Частота аллергического ринита у детей 2—4 лет выше в семьях, в которых родители курят (пассивное курение). Очень осторожно следует относиться к новомодным химическим препаратам, особенно легкодисперсным, например дезодорантам. Известно, что важнейшей причиной возникновения аллергического ринита являются домашняя пыль, следы плесневых грибов в сырой квартире. Аллергический ринит может возникнуть после вливания капель в полость носа, введения в нос лекарства на турунде. К счастью, у детей реже, чем у взрослых, используются такие методы лечения, как инъекции препаратов (новокаин, стероиды, антигистаминные препараты) в носовую перегородку и раковины.

Круглогодичный аллергический ринит вызывают те же ингаляционные неинфекционные аллергены, которые являются причинными агентами при атонической форме астмы, не входящей в синдром поллиноза. Наиболее часто это — домашняя и производственная пыль, эпидермис и шерсть животных, перо подушек. Также часто аллергеном являются споры грибов, сенсибилизация которыми приводит к круглогодичным проявлениям аллергического ринита, в основном в странах с жарким климатом. В странах, где зимние месяцы характеризуются морозами и снежным покровом, грибковый ринит начинается ранней весной и кончается поздней осенью.

Этиология ринита, который клинически сходен с аллергическим, но специфическая диагностика которого остается безрезультатной, до настоящего времени неизвестна. До последних лет этиологическими факторами этой формы ринита считали бактерии, которые высевались со слизистой оболочки носа. Чаще всего выделяли *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Strept. viridans* и некоторые другие. У многих больных при помощи кожных тестов была выявлена аллергия замедленного типа к аллергенам этих микробных видов. Однако клинические проявления и морфология слизистой оболочки носа, в том числе и при полипозных изменениях, не соответствуют картине аллергии замедленного типа. Определенных признаков атонической аллергии к бактериальным аллергенам выявить современными методами исследования не удалось. Поэтому теорию инфекционно-аллергического генеза круглогодичного неатопического ринита нельзя считать доказанной, хотя клинически его связь с острыми респираторными инфекциями и с гнойными синуситами весьма вероятна.

ПАТОГЕНЕЗ. Основным механизмом развития аллергического ринита является аллергическая реакция 1-го типа (немедленная реакция). Немедленная реакция гиперчувствительности проявляется зудом, чиханием, водянистыми выделениями из носа. Реакция развивается в результате IgE-зависимой активации лаброцитов в слизистой оболочке полости носа. Высвобождаемые медиаторы содержатся в гранулах (например, гистамин, триптаза) или в оболочке клеток (лейкотриены (ЛТ) В₄ и С₄ и простагландин D₂). Еще одним медиатором является фактор активации тромбоцитов (ФАТ). Медиаторы оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов, что приводит к блокаде полости носа. Повышенная секреция сопровождается появлением слизистых выделений из носа. Стимуляция афферентных нервных волокон вызывает зуд и чихание. Кроме того, афферентная стимуляция (особенно под влиянием гистамина) может усилить аксонный рефлекс с местным высвобождением нейропептидов (субстанция Р, тахикинины), которые, в свою очередь, вызывают дальнейшую дегрануляцию лаброцитов. Возможные механизмы развития аллергического ринита представлены на рис. 118.

Характерная особенность аллергического воспаления — локальное скопление клеток воспаления, в том числе CD4⁺, Т-лимфоцитов, эозинофильных, базофильных и нейтрофильных гранулоцитов.

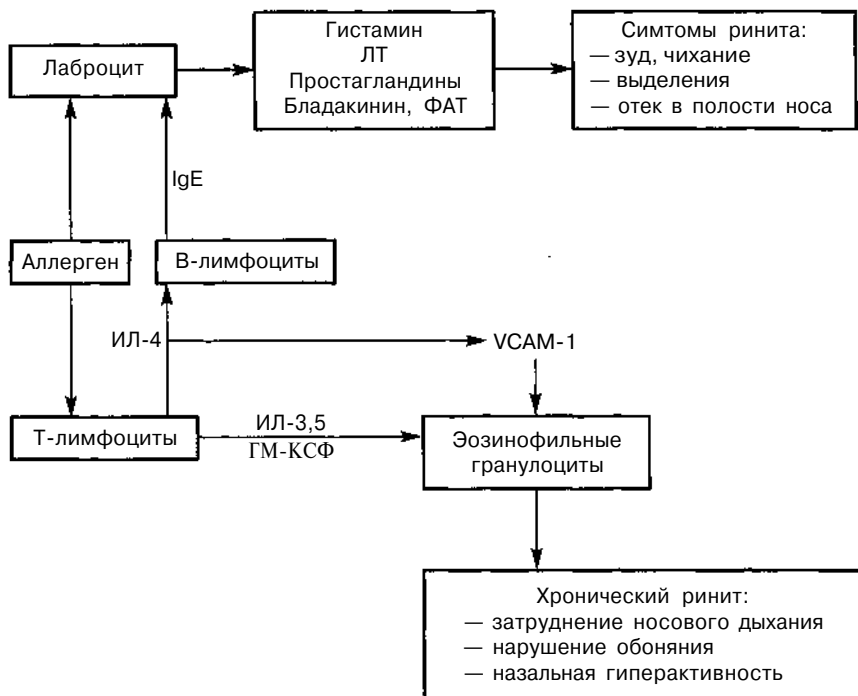


Рис. 118. Возможные механизмы развития аллергического ринита

Эозинофильные гранулоциты выделяют различные положительно заряженные белки, которые могут оказывать токсическое воздействие на эпителий дыхательных путей человека, а при наличии галогенных соединений — провоцировать дальнейшую дегрануляцию лаброцитов.

В отличие от нейтрофильных гранулоцитов основным ЛТ, секретируемым эозинофильными гранулоцитами, является ЛТ₄, вызывающий ринорею и отек слизистой оболочки полости носа. Возможные ее причины — повышенный хемотаксис, адгезия на стенках сосудов или увеличение длительности жизни эозинофильных гранулоцитов в тканях.

В последнее время были получены данные о роли лимфоцитов, однако в дальнейшем было показано, что цитокины выделяются и другими клетками, в том числе лаброцитами, базофильными гранулоцитами, макрофагами и эпителиоцитами. Интерлейкин-4 (IL-4) вызывает «переключение» В-клеток на взаимодействие с IgE. Кроме того, IL-4 повышает экспрессию молекул адгезии (VCAM-1) на эндотелии сосудов, что способствует селективному накоплению эозинофильных гранулоцитов. IL-4 стимулирует созревание лаброцитов, а IL-5 обуславливает дифференциацию эозинофильных гранулоцитов из их костно-мозговых предшественников и их созревание, высвобождение ими медиаторов и увеличение продолжительности жизни эозинофильных гранулоцитов в тканях.

Круглогодичный аллергический ринит относят к группе атопических заболеваний. Значительная роль в его развитии принадлежит гистамину, основное действие которого выражается в расширении капилляров, обильно снабжающих слизистую оболочку, повышении их проницаемости с образованием отека, выделении во внешнюю среду обильного жидкого экссудата, а также в гиперсекреции слизи слизеобразующими железами. С действием эозинофильных хемотаксических факторов связывают эозинофилию выделяемого из носа секрета и скопление эозинофилов в слизистой оболочке носа.

Течение болезни зависит от длительности контакта с «виноватым» аллергеном. Если при пылевом рините контакт ограничен несколькими неделями, то при круглогодичном рините последний почти постоянен с колебаниями на протяжении суток. Перерывы контакта на несколько часов недостаточны для обратного развития аллергической реакции, поэтому симптомы держатся почти постоянно. Ремиссии возможны только при длительной элиминации (выезды из дома, отпуск, командировки). Такое постоянство и длительность морфологических и функциональных нарушений приводят к формированию некоторых особенностей местных реакций как на антигенные, так и неантигенные (неспецифические) раздражители. Характерны обострения ринита на холод, неантигенные пыли, резкие запахи. В последние годы гиперреактивность слизистой оболочки носа объясняют таким же, как при бронхиальной астме, дисбалансом автономной нервной системы, но с той разницей, что при рините основными регулирующими структурами являются сосуды, а не гладкомышечные клетки. Некоторые характерные проявления круглогодичного ринита связаны с нарушением местного кровообращения. Так, частые жалобы на затруднение носового дыхания в положении лежа, по-видимому, являются результатом снижения сосудистого тонуса. Показано, что в горизонтальном положении у больных ринитом интраназальное сопротивление возрастает в среднем в 3 раза.

Известен факт уменьшения или полного исчезновения назальной обструкции во время физических упражнений, причем блокада звездчатого узла полностью подавляет эффект физических упражнений. Это позволяет предполагать, что эффект физической нагрузки опосредуется через симпатическую систему. Облегчение от физической нагрузки продолжается от нескольких минут до часа. Многие больные отмечают не столько облегчение обструкции в момент физической нагрузки, сколько усугубление проявлений ринита непосредственно после ее окончания.

Неатопический ринит клинически похож на аллергический, однако он не имеет иммунологической стадии в своем развитии. Патогенез его неизвестен. Выраженная гиперреактивность сосудов слизистой оболочки на неспецифические раздражители позволяет искать объяснение патогенеза в дисбалансе адренорецепторов (по аналогии с астмой) или холинореактивных механизмов. Обострения ринита, сопровождающие бронхоспастическую реакцию на прием нестероидных противовоспалительных препаратов у больных астматической триадой, наводят на мысль об участии в процессе простагландинового дисбаланса. Еще менее изучен патогенез вазомоторного ринита. Предположительно считают, что при этом

варианте речь идет о вегетативном неврозе, в синдроме которого преобладает гиперреактивность сосудов слизистой оболочки носа.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. У детей раннего возраста основным симптомом аллергического ринита является затруднение носового дыхания в результате отека слизистой оболочки, и как следствие — нарушение сосания. Заболевание часто сопровождается незначительным носовым кровотечением и кашлем, увеличением шейных регионарных лимфоузлов, шелушением в области заушных складок, потливостью, гнойничковыми поражениями. Иногда отмечаются желудочно-кишечные расстройства, метеоризм, срыгивания, необъяснимые скачки температуры в течение 30—40 мин.

Типичное течение, жалобы на зуд с пароксизмальным чиханием, ринореею и затруднение носового дыхания характерны начиная примерно с 3—4-летнего возраста. В этом и более старшем возрасте наблюдаются обычно приподнятая верхняя губа, «готическое» твердое нёбо, неправильный прикус, сухие губы, распухший нос вследствие того, что ребенок часто трет его кончик (аллергический «салют»). Пояштяются одутловатость лица, темные круги под глазами (аллергические «круги»); ребенок постоянно морщит нос из-за зуда (аллергический «тик»); отмечается возбуждение, раздражительность, обидчивость, головная боль, ночью состояние ухудшается, появляется бессонница. Все эти изменения держаться несколько часов или дней.

В период обострения риноскопическая картина мало чем отличается от таковой у взрослых: характерен отек носовых раковин, в связи с чем цвет их — беловатый; отеку подвергаются в основном нижние раковины. Реже встречаются так называемые «пятна Воячека» и синюшность. Выделения, в основном, носят серозно-слизистый характер. Смазывание сосудосуживающими веществами обычно малоэффективно. Довольно часто в период обострения наблюдается отечная ткань в области среднего носового хода, мягкая при зондировании, напоминающая небольшой полип. Это — симптом так называемого «отечного» этмоидита. Вне обострения риноскопическая картина совершенно нормальная.

Новые возможности эндоскопического осмотра появились в последние годы в связи с применением современных оптических технологий. Условно их можно разделить на две методики. Первая — осмотр с помощью операционного микроскопа под разным увеличением. Основной недостаток такого метода — ограничение бокового обзора и ретроносовых пространств. Более предпочтительны небольшие прямые жесткие, а в особенности — мягкие фиброскопы, позволяющие не только получить представление о состоянии латеральной стенки носа, но и при определенном искусстве — произвести прямой осмотр некоторых придаточных пазух, используя естественные соустья. С помощью фиброскопа легко осматривается задний отдел полости носа, чтобы получить представление о состоянии соустья. Гораздо реже, чем у взрослых, в детском возрасте обнаруживаются гипертрофические изменения носовых раковин. Анемизация практически всегда приводит к уменьшению их размеров.

Травматическое искривление носовой перегородки встречается в детском возрасте несколько реже. Однако врожденные нарушения в виде

шипов, в особенности ближе к дну полости носа, при аллергических ринитах встречаются довольно часто, но, к сожалению, остаются без внимания. С помощью эндоскопов в настоящее время возможен осмотр и задних отделов перегородки, соустья — именно в этой области при аллергических ринитах образуются подушкообразные утолщения за счет разрастания кавернозной ткани. Эти патологические изменения ранее часто оставались нераспознанными в связи с трудностями задней риноскопии у ребенка. При осмотре носоглотки обычно обращает на себя внимание большое количество слизи в ее куполе, отечные валики в области устьев слуховых (евстахиевых) труб. В период обострения аденоидные вегетации беловато-синюшны, покрыты вязкой слизью. Ребенок безуспешно пытается ее откашлять. Приступ аллергического ринита часто сопровождается также отеком мягкого неба, в том числе язычка, что приводит уже не только к закрытой, но и открытой гнусавости.

К наиболее частым сопутствующим аллергическому риниту ЛОР-заболеваниям относятся риносинуситы, аденоидиты и гипертрофия глоточной миндалины, рецидивирующие и экссудативные средние отиты, полипоз носа, шипы носовой перегородки, гранулезные фарингиты, подскладочные ларингиты. Примерно в 70% случаев имеет место поражение носа и его придаточных пазух, в 20% — воспаление носоглотки и в 10% — гортани. Лечение и устранение этой патологии является непременным условием успешной терапии аллергического ринита.

При подостром и хроническом течении аллергического ринита наблюдаются пароксизмальное чихание, обильное выделение прозрачного содержимого носа, которое у некоторых больных может быть и густым. Ребенок дышит через рот. Как правило, одновременно с выделениями появляется зуд в области носа. Больной постоянно трет нос («аллергический салют»), морщит нос («нос кролика»). Нос припухает. Иногда обострение аллергического ринита протекает в виде заложенности носа без обильного выделения слизи. Одновременно могут отмечаться конъюнктивит, отечность и бледность (одутловатость) лица, темные круги под глазами, головная боль, общая слабость, тахикардия, аллергические высыпания на коже. Обострение ринита у большинства больных не сопровождается повышением температуры, хотя может быть познаниванием. Период ухудшения состояния продолжается от нескольких минут или часов до нескольких дней, причем он может быть спровоцирован не только контактом с аллергеном, но и психогенными факторами, утомлением, переменной погоды, резким запахом, охлаждением. При хроническом аллергическом рините в межприступный период у больного может периодически возникать головная боль, повышенная утомляемость, нарушение сна, раздражительность, что приводит к снижению успеваемости ребенка. Риноскопически у больного (особенно четко в период обострения) обнаруживают бледность с голубоватым оттенком слизистой оболочки носа, отечность ее, сужение среднего и нижнего носовых ходов из-за увеличения объема средней и нижней носовых раковин.

Из методов исследования в диагностике аллергических ринитов используют кожные пробы, а также иммунологические тесты — радиоаллергосорбентный (RAST) и радиоиммуносорбентный (PRIST).

RAST- и PRIST-тесты используют для определения уровня IgE не только в сыворотке крови, но и в носовом секрете. Подобная диагностика основана на концепции образования так называемых клеток-мишеней, которыми являются тучные клетки. Установлено, что на этих клетках, перегруженных гранулами, фиксируются антитела, а затем происходит реакция антиген—антитело с выделением биогенных аминов — медиаторов: гистамина, серотонина, брадикинина и т.д. (всего более 20 активных аминов). Реакция может проходить по двум типам. В одном случае клетки сохраняются и как бы секретируют медиатор (поэтому большое число бокаловидных секреторных клеток является косвенным признаком аллергической реакции); в другом варианте наступают дегрануляция тучных клеток и их распад. В результате в крови, полученной из носовых раковин, и секрете полости носа повышается уровень IgE.

Важное диагностическое значение имеет выявление эозинофилии в носовом секрете, который для исследования получают путем отсасывания грушей или шприцем. Можно также использовать отпечатки специальными шлифованными стеклами с поверхности носовых раковин. В этом случае в мазке сохраняется не только количество эозинофилов, но и их групповое расположение, что подтверждает диагноз. В мазках исследуют также бокаловидные и тучные клетки. Цитограмма является применимой у детей из-за ее полной безопасности и безболезненности.

Из остальных методов аллергологической диагностики используют выявление эозинофилии периферической крови, определение тромбоцитопенического и лейкопенического индексов, тест дегрануляции тучных клеток, ингаляционную пробу. К проведению последних у детей следует относиться с большой осторожностью из-за опасности возникновения внезапного приступа астмы.

Симптоматика круглогодичного аллергического ринита в известной степени зависит от аллергена, которым больной сенсibilизирован, степени сенсibilизации и длительности контакта. Практически можно выделить два основных варианта клинических проявлений.

В первом варианте, протекающем по типу немедленной реакции, на первый план выступают такие проявления, как чихание, ринорея с водянистым отделяемым больше из носа, чем в носоглотку, зуд в носу, переменная заложенность носа. Картину, сходную с классическим аллергическим ринитом при поллинозе, можно наблюдать у больных с высокой степенью чувствительности к эпидермальным аллергенам животных при непосредственном контакте с ними. У больного на протяжении 10—15-минутной экспозиции возникают зуд в носу и носоглотке, чихание, обильное водянистое отделяемое из носа, быстро нарастающее затруднение носового дыхания. Одновременно появляются зуд век и слезотечение.

При более низкой степени чувствительности и при постоянном контакте с животными, а также домашней и производственной пылью, пером подушки развивается второй вариант клинических проявлений. Чихание бывает редко, главным образом утром, когда больной просыпается. Конъюнктивы обычно не вовлекаются в процесс. Преобладает жалоба на почти постоянное затруднение носового дыхания, обычно уси-

ливающейся в положении лежа. Характерно перемещение назальной обструкции в зависимости от положения головы — большая выраженность с той стороны, которая расположена ниже. Отделяемое из носа — слизистого, а не водянистого характера. При выраженной обструкции характерно затекание слизи в носоглотку. Аносмия при аллергическом рините бывает редко.

При осмотре полости носа видна отечная бледная слизистая оболочка, носовые ходы более или менее сужены, отделяемое обычно водянистое или слизистое. При выраженном отеке необходим повторный осмотр после применения какого-либо из местных вазоконстрикторов, чтобы можно было осмотреть область этмоидальных синусов, где часто локализуются полипы. Последние при истинном аллергическом рините бывают очень редко. При осмотре носоглотки отмечаются гипертрофия лимфоидной ткани, бледность и отечность uvula. На рентгенограмме придаточных пазух носа обычно находят равномерное, нерезко выраженное утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух. В крови — умеренная эозинофилия.

ЛЕЧЕНИЕ. В лечении аллергических ринитов важное значение имеют блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов. Высокая проницаемость гистогематических барьеров у детей связана с участием в аллергических реакциях H₁-рецепторов, что определяет частую температурную, реже — судорожную реакцию, особенно у детей первых 3 лет жизни. Это так называемые проявления астеновегетативной пылевой интоксикации, которые встречаются у 20—25% детей. Поэтому у детей с неблагоприятным преморбидным фоном возможно использование антигистаминных препаратов с седативным эффектом (пипольфен, димедрол, супрастин).

Среди антигистаминных препаратов второго поколения для детей старше 2 лет предпочтительны препараты зиртек, кларитин, а также диазолин (с 1 года) и фенкарол (с 3 лет). Особенно привлекателен препарат зиртек (цетиризин), воздействующий на 2 фазы аллергической реакции — гистаминозависимую и клеточную. Это дает возможность применять его не только при сезонном, но и при круглогодичном рините у детей с I—IV типом аллергических реакций. Удобная капельная форма препарата для детей с 2-летнего возраста и однократный в сутки прием обеспечивают выполнение полной программы лечения, особенно при сочетании ринита с атопическим зудящим дерматитом.

Высокий противоаллергический эффект дает также препарат кларитин (лоратадин). Его системное действие, однократный в сутки прием, возможность использования в виде сиропа для детей с 2 лет, практически отсутствие побочных эффектов и привыкания обеспечивают хорошие результаты не только при аллергических ринитах, но и при сочетанном поражении кожи, при гистаминергии, при аллергических реакциях на укусы и т. д.

Гисманал (астемизол), H₁-блокатор гистаминовых рецепторов длительного действия (прием — 1 раз в сутки) также относится к препаратам второго поколения, без седативного эффекта. Назначение его детям требует большой осторожности, особенно при врожденном QT-синдроме, а

также на фоне широко распространенной терапии макролидными антибиотиками.

Применение других современных пролонгированного действия препаратов этой группы (семпрекс, кестин), к сожалению, возможно только с 12 лет. Не следует к детям до 12 лет применять и комбинированные препараты с псевдоэфедриновым эффектом (клариназе, контакт) из-за большой нейротоксичности. У детей с инфекционно-аллергическими риносинуситами возможно использование адаптированного для младшей возрастной группы препарата ринопронт.

Использование местных антигистаминных препаратов третьего поколения (аллергодил, гистимет) показало высокую эффективность в лечении обострений поллинозов. Аллергодил, являясь блокатором H₁-рецепторов гистамина, способен подавлять высвобождение не только гистамина тучными клетками, базофилами, но и медиаторов поздней фазы — лейкотриенов, уменьшать адгезию антигенов на эпителиальных клетках. При однократном местном интраназальном применении эффект наступает через 15 мин и сохраняется 12 ч, при этом доза препарата в крови ничтожна. Возможность длительного непрерывного (до 2 лет) применения обеспечивает хорошие результаты как при сезонных, так и при круглогодичных ринитах.

Появление на рынке нового препарата гистимет (левокабастин) — блокатора H₁-гистаминовых рецепторов длительного действия в виде спрея для местного интраназального применения в сочетании с подобными глазными каплями расширяет возможность эффективной экстренной терапии поллинозов у детей, особенно при сенной лихорадке с конъюнктивальными проявлениями.

Важное значение в лечении аллергических ринитов у детей имеют стабилизаторы мембран тучных клеток, препараты хромглициевой кислоты (интал, ломузол, налкрон), особенно как профилактические средства при круглогодичных аллергических ринитах.

Длительное (6 мес) применение стабилизаторов тучных клеток — кетотифена (задитена) эффективно в лечении поллинозов и круглогодичных ринитов, особенно у детей с полиорганными аллергическими проявлениями.

Как оральные, так и ингаляционные стабилизаторы тучных клеток входят в профилактические и лечебные курсы; в период предполагаемых обострений поллинозов у детей к ним целесообразно присоединять на непродолжительное время (до 10 дней) H₁-гистаминоблокаторы. Использование их в качестве противорецидивных средств в лечении детей с поллинозами неоправдано. H₁-гистаминоблокаторы с M-холинолитическим эффектом (димедрол, супрастин, пипольфен, перитол), особенно эффективны при риноконъюнктивальном синдроме, атопическом дерматите у детей, но нежелательны у больных с ринитом и бронхообструктивным синдромом.

Третью по значимости группу лекарственных препаратов в лечении аллергических ринитов составляют кортикостероиды. Они наиболее эффективны. Кортикостероиды, угнетая фермент фосфолипазу-A₂, снижают образование анафилактических метаболитов арахидоновой кисло-

ты (лейкотриены, простагландин F₂ и др.). тормозят синтез медиаторов анафилаксии, стимулируют их биотрансформацию. Несмотря на активное и многогранное противоаллергическое действие, показания к системному использованию кортикостероидов при atopических болезнях, в том числе при поллинозах, резко ограничены у детей в связи с широким кругом серьезных побочных осложнений. Чаще системные кратковременные назначения кортикостероидов у детей оправданы при обострении поллиноза с угрозой острого отека гортани и при сопутствующей тяжелой бронхиальной астме. Во всех других случаях перевод ребенка на постоянный прием кортикостероидов — это терапия отчаяния. Появление в последние годы кортикостероидов для местного применения с ограниченной биодоступностью, а значит — незначительным системным эффектом, возобновляет интерес педиатров к этим препаратам.

Многогранность действия кортикостероидов позволяет их применять не только при аллергическом, но и при неаллергическом неинфекционном, вазомоторном рините. Препараты группы беклометазона дипропионата (альдецин, бекломет, беконазе, бекотид) при местном применении устраняют зуд, чихание, выделение из носа, заложенность, способствуют восстановлению обоняния (последнее свойство выгодно отличает их от других противоаллергических препаратов), однако эффект наступает через 5—7 дней лечения. Эти препараты применяются в лечении детей старше 6 лет. Сложность их использования у детей связана с необходимостью 3—4-кратных ингаляций в сутки, а также с развитием атрофических процессов, носовых кровотечений, жжения в полости носа, что вызывает негативное отношение к лечению.

Выгодно в этом плане отличается препарат синтарис (флунизолит), который не имеет репеллента и воздействует непосредственно на слизистую оболочку. Терапевтическая доза обеспечивается одно-(дву-)кратным введением аэрозоля.

Наилучшим препаратом этой группы с минимальной биодоступностью (не более 1%) является фликсоназа (флутиказона пропионат), выпускаемый в виде водного назального спрея. Препарат у детей 4—12 лет имеет высокую эффективность и практически отсутствие побочных эффектов при 8-недельном курсе лечения детей как с сезонным, так и с круглогодичным ринитом.

Критически оценивая использование местной кортикостероидной терапии, следует отметить необходимость особо тщательного отбора детей, которым назначаются эти препараты.

Включение в курс лечения местных и системных стабилизаторов тучных клеток, муколитиков (мукопронта, АЦЦ, синупрета), стимуляторов мукоциллиарной активности (геломиртола) может повысить эффективность кортикостероидов.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ СИНУСИТ. Это заболевание возникает чаще как осложнение аллергического ринита и характеризуется головной болью, болезненностью при пальпации в точке выхода тройничного нерва, бледностью и отеком мягких тканей лица соответственно топографии той или иной пораженной пазухи, возникающими на фоне затруднения

носового дыхания, обильного насморка, зуда в области носа, пароксизмов чихания. При рентгенографическом исследовании обнаруживают симметричное затемнение с неровными контурами придаточных пазух. Изменения нестойкие, и при повторном исследовании уже через несколько часов отклонений от нормы на рентгенограммах может не быть.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ФАРИНГИТ. Это заболевание может протекать в виде острого отечного назофарингита или инфильтративно-цианотичной назофарингопатии, когда наблюдается ограниченный или диффузный отек беловато-серого цвета слизистой оболочки ротоглотки, нередко языка. При аллергической инфильтративно-цианотичной назофарингопатии отмечается набухание слизистой оболочки ротоглотки за счет инфильтрации и сосудистого переполнения. Болевых ощущений больные аллергическим фарингитом обеих форм не испытывают; чаще их беспокоит ощущение чего-то постороннего в гортани. Аллергические фарингопатии могут иметь и хроническое течение, сочетаться с аллергическим тонзиллитом.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ЛАРИНГИТ. По течению может быть острым (ощущения присутствия постороннего тела в гортани, боли при глотании, осиплость голоса, а в тяжелых случаях — приступы кашля, потеря голоса и другие признаки стеноза гортани вплоть до асфиксии) и хроническим (ослабление звучности, изменение тембра голоса, дисфония, покашливание). Чаще всего у детей раннего и дошкольного возраста он начинается ночью или вечером с грубого лающего кашля. Далее появляются шумное дыхание с втяжением межреберий, яремной и подключичной ямок при вдохе, периоральный цианоз. Одышка нарастает, возникает периферический цианоз, холодный пот, ребенок мечется в кровати, занимает вынужденное положение. Могут развиваться все четыре стадии стеноза гортани. Родители ребенка иногда точно указывают, после чего возник острый ларингит (прием медикаментов, употребление в пищу орехов, рыбы, шоколада и других продуктов).

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ТРАХЕИТ. Заболевание характеризуется приступами сухого, громкого, лающего кашля, хрипотой, появляющимися чаще ночью. Заболевание течет волнообразно, может длиться несколько месяцев. Н.Ф. Филатов описывал этот синдром как «периодический ночной кашель». В отличие от бронхиальной астмы у больных выдох не затруднен. Характерно также то, что общее состояние остается мало нарушенным, физических изменений в легких очень мало.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХИТ. Для этого заболевания характерен упорный и навязчивый, преимущественно «ночной кашель» на фоне нормальной или субфебрильной температуры, нарушенного общего состояния. Физикальные данные варьируются как день ото дня, так и в течение дня (сухие свистящие хрипы на выдохе, разнокалиберные влажные хрипы). Как и при других респираторных аллергиях, типичен анамнез,

одновременное наличие кожных поражений, эозинофилия в периферической крови.

Течение аллергических заболеваний верхних дыхательных путей очень часто осложняется развитием вирусной или бактериальной инфекции, что в значительной мере затрудняет их диагностику и нередко приводит к тому, что, помимо аллергических реакций немедленного типа, у больного может развиваться инфекционная аллергия, сформироваться адено-синусобронхопневмопатия, а в дальнейшем — и рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма.

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ ПНЕВМОНИЯ. Эта пневмония чаще осложняет течение приступа астмы, но может развиваться и самостоятельно. Типично выраженное нарушение общего состояния и возникновение дыхательной недостаточности с экспираторной одышкой, навязчивым кашлем при нормальной или субфебрильной температуре тела. При осмотре находят участки укорочения перкуторного легочного тона, крепитирующие и мелкопузырчатые хрипы, приглушение тонов сердца. Обычно клинические и физикальные данные очень вариабельны даже на протяжении одного дня. Анализ крови указывает на эозинофилию, умеренный лимфоцитоз при нормальных величинах СОЭ; может быть кратковременное повышение содержания глобулинов, уровня сиаловых кислот.

Синдром Хайнера («болезнь молочных преципитинов») обусловлен аллергенами коровьего молока. Это переагиновый тип поражения, часто вызывающий приобретенный гемосидероз легких. В анамнезе удается установить появление дисфункций кишечника после первого введения в диету ребенка продуктов из коровьего молока (смеси, творог, молочные каши и др.), возможны лихорадка, ринит, гипертрофия миндалин и аденоидов, нередко гепатоспленомегалия (умеренная), а в крови — анемия, эозинофилия. Элиминация коровьего молока из диеты приводит к быстрому улучшению общего состояния и процесса в легких.

Эозинофильный легочный инфильтрат (преходящий, летучий легочный инфильтрате эозинофилией, синдром Леффлера). Клинически чаще всего не проявляется и является рентгенологической находкой: на рентгенограмме видны различной величины и формы участки сниженной пневматизации легочной ткани с нечеткими контурами. При повторной рентгенограмме через несколько дней тени могут уже отсутствовать или быть в другом месте. У некоторых детей отмечаются кратковременное (2—3 дня) недомогание, головная боль, беспокойный сон, кашель, боли в грудной клетке, умеренная гепатомегалия, субфебрилитет. Физикальные и лабораторные данные те же, что и при аллергической пневмонии, но особенно выражена эозинофилия. Дифференциальный диагноз этих состояний не нужен, ибо патогенез их аналогичен. Летучие легочные эозинофильные инфильтраты нередко бывают проявлением гельминтозов (аскаридоз, токсаскароз, стронгилоидоз) в их миграционной фазе.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АЛЬВЕОЛИТ (АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ПНЕВМОНИТ). Обусловлен вдыханием различных органических аллергенов (перхоть птиц, лошадей; грибы — такие, как термофильные активомицеты,

плесень; сена; зерновых; тростника; термофильные бактерии — такие, как *Bacillus subtilis* и другие, находящиеся в увлажнителях.). В патогенезе основную роль играют аллергические реакции III типа (Артюс-подобные). Клиническая острая форма характеризуется тем, что через 4—8 часов после контакта с аллергеном появляется одышка (без затруднительного выдоха), навязчивый кашель, слабость, лихорадка, озноб. При осмотре находят одышку, обилие диффузных крепитирующих и мелкопузырчатых незвучных хрипов, но затруднения выдоха нет. Часто в анализах периферической крови — лейкоцитоз, эозинофилия. Уровень иммуноглобулинов в крови повышен, но иммуноглобулин Е нередко нормальный. Хроническая форма проявляется в виде персистирующей и прогрессирующей одышки, резко усиливающейся при физической нагрузке, анорексии, похудении. На рентгенограмме при острой форме усиление сосудистого рисунка, при хронической — диффузный интерстициальный фиброз.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЕЗ. Плесневые грибы *Aspergillus fumigatis*, ответственные за развитие болезни, широко распространены в природе. Для болезни типичны анорексия, головная боль, небольшая лихорадка, слабость, обструктивные эпизоды, вплоть до типичных приступов бронхиальной астмы и мокроты с коричневыми слепками в ней, эозинофилия. Обнаружение в мокроте фрагментов мицелия гриба и кожные пробы — пути диагностики болезни.

Кроме того, существуют и еще три другие формы легочного аспергиллеза: 1) «грибковый шар», развивающийся в ранее существовавшей полости, например, туберкулезной каверне или бронхоэктазе; 2) очаговые поражения глаз, придаточных полостей (синусит, отит и др.) в сочетании с некротизирующей пневмонией, для которой типична шоколадного цвета мокрота; 3) разного рода поражения легких на фоне системного аспергиллеза у лиц с иммунодефицитами (наследственные дисфункции нейтрофилов) или после иммунодепрессивной терапии. Подчеркивают, что нередко у детей с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом до его развития были другие проявления легочного аспергиллеза. Лечение — амфотерицин В с добавлением флюцетозина или рифампицина.

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ. Возможна лишь при правильной оценке анамнестических, клинических и лабораторных данных. При сборе анамнеза обращают внимание на наличие аллергических заболеваний у других членов семьи, аллергические реакции у больного в прошлом, на связь появления первых признаков заболевания или его обострений с сезоном года, временем суток, приемов медикаментов, изменениями в диете, охлаждением, психическими нагрузками. В клинической картине аллергических заболеваний чаще отсутствуют признаки интоксикации, подъемы температуры до высокой; их течение чаще затяжное, волнообразное. Противовоспалительная терапия не дает стойкого положительного эффекта. При подозрении на аллергический характер заболевания обращают вни-

мание на количество эозинофилов в периферической крови (эозинофилия), оценивают количество эозинофилов в отделяемом из носа и в мазках отпечатках носовых ходов. В специализированных центрах изучают уровень в сыворотке крови иммуноглобулина Е, проводят ингаляционные ацетилхолиновые и гистаминовые тесты (чувствительность бронхов у больных к этим веществам у больных повышена); с помощью различных проб пытаются определить специфическую гиперчувствительность (кожные пробы, провокационные эндоназальный и другие тесты с разными аллергенами).

ЛЕЧЕНИЕ. В период обострения необходимо разобщение больного с источником аллергена. Диета с исключением облигатных аллергенов и учетом индивидуальной повышенной чувствительности больного к пищевым аллергенам. Проводится медикаментозная терапия. Антигистаминные препараты при назначении внутрь целесообразно давать курсами по 7—10 дней, после чего следует менять препарат, так как к нему возможна сенсibilизация.

При упорном кашле больным назначают бромгексин, либексин, микстуру Траскова, препараты йода.

Лечение при ларингите рекомендуется следующее: ножные горячие ванны (без горчицы!), ингаляции 2%-го раствора пищевой соды, настоя ромашки, шалфея и др. Стеноз II степени — показание для назначения глюкокортикоидов.

С положительным результатом в лечении используется физиотерапия (электрофарез кальция по воротниковому методу Щербака, диатермия шейных вегетативных узлов, эндоназальный электрофарез кальция и др.), новокаиновые блокады. При синуситах проводят лечение пункциями и введением глюкокортикоидов. В последние годы положительно оценивают также результаты местного применения глюкокортикоидов при аллергических ринитах и аденоидитах (0,5%-й раствор гидрокортизона). Особенно высокоэффективны препараты беклометазона дипропионата (гнадион, беконаза, бекламет, бекотид и др.), которые, являясь гормональными препаратами, по противовоспалительной активности в 50 раз превышают гидрокортизон, но всасываются мало, а потому действуют практически лишь местно. Гнадион вдвухают в нос по 50 мг 3—4 раза в день.

В период ремиссии режим для больного должен предусматривать ежедневный сон не менее 9—10 ч, прогулки. Утром необходима зарядка с выполнением дыхательной гимнастики, на ночь обязательно мытье ног водой комнатной температуры. Комплекс закаливающих мероприятий для каждого больного разрабатывается индивидуально. Если специфический аллерген установлен и является пищевым, то его удаляют из рациона. Кроме того, избегают высокоаллергенных продуктов. Режим максимального антигенного щажения предусматривает и оздоровление домашней обстановки.

Неотъемлемой частью лечения аллергических заболеваний верхних дыхательных путей является фитотерапия. Показано питье отваров череды, корня лопуха, солодки, подорожника, земляники, крапивы, зай-

цегуба опьяняющего, шиповника, манжетки. Целесообразно следующее сочетание растений: череда — 10 г, солодка — 20 г, корень лопуха — 20 г, корень девясила — 20 г, земляника (растения и плоды) — 10 г, подорожник — 10 г, манжетка — 10 г. Смесь растирают, 1 столовую ложку сбора заливают 300 мл воды, настаивают в течение 10 мин (не кипятят!). Пьют по 1 десертной (столовой) ложке 4 раза в день. Фитотерапия не показана детям с пылевой аллергией.

А.И. Чистякова при респираторных алергонах непылевой этиологии с успехом применяет следующую терапию: смесь желудочных капель (состав: настойка валерианы — 4 части, настойка полыни — 3 части, настойка мяты — 2 части, настойка красавки — 1 часть) и экстракта элеутерококка (в равных количествах) дают детям из расчета по две капли на год жизни 3 раза в день в течение 10—12 нед.

Доказано положительное действие при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей витаминотерапии (чередующие курсы пиридоксина, пантотената кальция, пангамата кальция, токоферола ацетата), а при пищевой аллергии — и желчегонной терапии, бификола, лактобактерина.

Хороший результат в большинстве случаев дает специфическая десенсибилизирующая терапия с соответствующим аллергеном.

ПРОФИЛАКТИКА. Рациональное питание ребенка, закаливание, соблюдение соответствующего возрасту режима дня, правильное лечение острых респираторных инфекций. Следует подчеркнуть отрицательное действие длительного назначения сосудосуживающих веществ в составе капель в нос, необходимость запрещения введения пенициллина в состав капель, применяемых для лечения ринитов. У любого больного врач должен собрать и правильно оценить аллергологический анамнез. Рациональная диспансеризация детей из «групп риска» по возникновению респираторных аллергозов — важное звено их индивидуальной профилактики.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В настоящее время бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место в структуре респираторных аллергозов у детей. Это заболевание привлекает внимание в связи с интересными гипотезами патогенеза, отсутствием четких критериев диагностики и не всегда прогнозируемой эффективностью терапии. Много споров возникает уже при определении БА как самостоятельной нозологической формы.

В настоящее время при рассмотрении различных аспектов БА пользуются заключением Международной педиатрической группы консенсуса по астме. В 1991 году группа в составе 34 специалистов из 22 стран усовершенствовала первоначальные предложения ранее составленного (1989) отчета ведущих врачей-педиатров о БА.

Согласно консенсусу, БА определяется как состояние, характеризующееся свистящим дыханием и/или кашлем с такой клинической картиной, при которой астма наиболее вероятна, а другие, более редкие состояния, исключены.

Однако данное определение нельзя признать удачным, поскольку, пользуясь им, трудно отдифференцировать БА от других заболеваний.

Одним из наиболее удачных является определение БА, которое предложили А.Д. Адо и П.К. Булатов в 1969 году, а затем дополнил Г.Б. Федосеев (1982).

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА — хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся приступами удушья и/или астматическим статусом вследствие генерализованного сужения воздухоносных путей за счет спазма гладких мышц бронхов, гиперсекреции, дискринии (сгущение, изменение свойств) слизи и отека слизистой оболочки бронхов, которые возникают на фоне измененной реактивности бронхов, обусловленной специфическими (иммунологическими) и/или неспецифическими, врожденными или приобретенными механизмами.

Что касается детского возраста, то наиболее полным представляется следующее определение БА.

Бронхиальная астма у детей — заболевание, развивающееся на основе хронического аллергического воспаления бронхов, их гиперреактивности и характеризующееся периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов.

Данное определение позволяет исключить разделение астмы на аллергическую, инфекционно-аллергическую и смешанную формы. Это современное определение БА у детей, несомненно, будет способствовать более успешной ее диагностике, профилактике и разработке патогенетической терапии, что улучшит прогноз заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. В последние годы значительно возросла роль аллергии в развитии патологии у детей. При этом повсеместно увеличилась частота заболеваемости БА, которой в среднем страдают от 4 до 8% населения. В детской популяции этот процент повышается до 5—10%, во взрослой — колеблется в пределах 5%.

Наиболее распространена БА в районах с повышенной влажностью воздуха, в крупных городах, а наименее — в средне- и высокогорье, в сельской местности. Неблагоприятные экологические факторы могут существенно повысить заболеваемость БА в том или другом регионе. В США 5—10% детей хотя бы однажды испытали приступ БА (включая и астматический бронхит).

В большинстве случаев БА возникает в первые годы жизни. Ретроспективные исследования, проведенные в США, показали, что у 24% больных приступы удушья начались в течение первого года жизни, а у 40% — второго. У 80—90% больных первый приступ БА развивается в возрасте до 5 лет. Среди детей, больных БА, мальчиков в 2 раза больше, чем девочек.

БА как заболевание имеет большое социальное значение, поскольку показатели смертности детей от БА, по данным разных авторов, колеблются в пределах 0,1 и 0,5 случая на 100 000 и составляют в среднем 0,43 и 0,3 на 100 000 мальчиков и девочек соответственно. Наиболее высокие показатели смертности приводятся по Новой Зеландии, Австралии и Англии — более 1 случая на 100 000. Причем в последние годы наблюдается значительный рост этого показателя. Так, по данным специалистов Санкт-Петербурга, в 1975—1984 годы смертность в среднем составила 0,075:100 000 детского населения, а в 1985—1994 годы — 0,2:100 000.

Причем, как показали многие эпидемиологические исследования, критическим является препубертатный и пубертатный периоды, так как около 80% смертей при БА приходится на возрастной интервал 11 — 16 лет.

Непосредственной причиной смерти при БА у детей является асфиктический синдром, а основная причина смертельного исхода — это отсутствие адекватного лечения в период приступа, отсутствие, недостаточное или позднее применение кортикостероидной терапии.

БА относится к полигенным, или мультифакториальным, заболеваниям. Предрасполагающими факторами являются атопия, гиперреактивность бронхов и наследственность. У большинства больных БА отмечается наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям и атопии. Так, если среди здоровых детей аллергические заболевания в семейном анамнезе встречаются у 5—10%, то среди больных БА — у 85% детей. Атопия определяется как способность организма к выработке повышенного количества IgE в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды и выявляется у 80—90% больных детей. В популяционных исследованиях было установлено, что распространенность БА среди лиц с высоким уровнем IgE была значительно выше по сравнению с теми, кто имел низкие его значения.

В последние годы уделяется большое внимание гиперреактивности бронхов у детей. Это состояние, выражающееся в повышенной реакции бронхов на раздражитель, при котором бронхиальная обструкция развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц. Гиперреактивность дыхательных путей проявляется в чрезмерной бронхоконстрикторной реакции на различные раздражители. Практически у всех детей, больных БА, наблюдается повышенная реактивность бронхов, и бронхиальная гиперреактивность является обязательным признаком заболевания, а также тесно связана с тяжестью и частотой возникновения симптомов астмы.

Наблюдается определенная взаимосвязь заболевания с антигенами главного комплекса гистосовместимости. Выявлено несколько антигенов HLA, с которыми может быть ассоциирован риск возникновения БА. В частности, риск возникновения БА довольно высок при наличии HLA-антигенов В13, В21 и В35. Сочетание антигенов В7 и В35 повышает риск возникновения БА у детей до 15 лет в 7 раз. Причем антигены В12, В5 и В18 чаще встречаются у больных с атопической астмой, поэтому их можно считать в определенном смысле «маркерами» атопической астмы.

*<

ЭТИОЛОГИЯ. БА у детей обусловлена многочисленными факторами, среди которых имеют значение как экзо-, так и эндогенные.

Появлению приступов БА у 70—95% детей предшествуют рецидивирующие инфекции органов дыхания, которые, поражая стенки бронхов, нарушают их барьерную функцию, мукоцилиарный клиренс и приводят к формированию в легких *locus minoris resistentiae*, облегчая проникновение аллергенов через измененный эпителиальный покров бронхов.

Аллергенами при БА могут быть самые различные экзогенные вещества (экзоаллергены). При аллергологическом исследовании большого числа детей, больных БА, обнаружено, что из небактериальных экзоаллергенов чаще всего этиологическим фактором может быть домашняя пыль, которая примерно у 75—80% больных выступает в качестве единственной причины заболевания. Наиболее активным аллергеном началом домашней пыли являются микроскопические клещи (их можно обнаружить до 60 видов). Но в 50% случаев БА сенсibilизация наблюдается к клещам *Dermofagoides pteronissimus*. Кроме того, в образцах домашней пыли выявляются непатогенные бактерии и плесневые грибы.

Для БА, связанной с пылевой аллергией, характерно круглогодичное течение; иногда летом отмечается улучшение, обусловленное минимальной концентрацией аллергена в воздухе. Обострение чаще всего наблюдается в сентябре-октябре (в период размножения клещей) и зимой (в период максимальной концентрации пыли в жилище).

В развитии БА у детей весьма существенна роль пыльцы растений. Пыльцевая аллергия является причиной БА у 35% детей. Это пыльца деревьев (тополя, дуба, вяза, клена), луговых злаковых трав (тимopheевки, овсяницы и др.), а также сорных трав (полыни, лебеды).

Клинические особенности БА, связанной с пыльцевыми аллергенами, состоят в том, что обострение возникает в период цветения растений, сопровождается острым аллергическим воспалением слизистой оболочки ВДП, конъюнктив и др. и часто протекает в сочетании с респираторными аллергиями.

Пищевая аллергия является причиной БА у 25—30% детей. Пищевые аллергены, наиболее часто вызывающие приступ БА, содержатся в коровьем молоке, яйцах, рыбе, меде, цитрусовых, клубнике, шоколаде и др. Течение БА, обусловленной пищевыми аллергенами, нередко сочетается с аллергодерматозами (экземой, нейродермитом), чаще встречается у детей раннего возраста, не связано с сезонностью, но имеет связь с употреблением определенных пищевых продуктов.

Эпидермальные аллергены (перхоть, шерсть) животных как причина БА встречаются у 20% больных. У таких больных приступ БА возникает при контакте с животными или при посещении зоопарка, цирка.

У 2—12% больных приступ БА обусловлен лекарственной аллергией. Из медикаментозных средств аллергические реакции у больных БА чаще всего вызывают пенициллин, некоторые другие антибиотики, ацетилсалициловая кислота, витамин В₉, сульфаниламиды.

Из бактериальных антигенов наиболее часто причиной приступа БА являются антигены сапрофитов дыхательных путей (чаще всего нейссе-

рий), а также выявляется сенсibilизация к стафилококку, стрептококку, непатогенным грибам и другим бактериальным антигенам.

Этиологическая структура БА у детей представлена в таблице 156.

Таблица 156

Этиологические факторы бронхиальной астмы у детей

Факторы	Частота, %
Неинфекционные аллергены:	
Домашняя пыль	75–80
Клещ <i>Dermofagoides pteronissimus</i>	50
Пыльца растений	35
Пищевые продукты	25–30
Перхоть и шерсть животных	20
Лекарственные вещества	2–12
Инфекционные аллергены (нейссерии, стафилококки, стрептококки, грибы, вирусы, дрожжи и др.)	10–25

Следует отметить, что у больных БА, как правило, отмечается не моновалентная, а поливалентная аллергия, т.е. при обследовании у них выявляются аллергические реакции не с одним, а с несколькими антигенами.

Многие исследователи считают, что у детей первого года жизни аллергены, как правило, поступают через пищеварительный канал и являются пищевыми; позже они проникают как через кишечник, так и аэрозольно и могут быть пищевыми, бактериальными, пыльцевыми, пылевыми, эпидермальными. У школьников доминирует аэрозольный путь проникновения аллергена, и наиболее частой причиной приступа у них являются аллергены домашней пыли.

Провоцировать (вызывать) приступ БА могут неантигенные факторы: физическая нагрузка, охлаждение, перегревание, инсоляция; психогенные факторы (волнение, испуг, возбуждение); резкое изменение метеорологических условий (перепады температуры, атмосферное давление, ветер); загрязнение атмосферы (туман, накопление диоксида серы, озона, диоксида азота, свинца, табачный дым и др.).

ПАТОГЕНЕЗ. В основе патогенеза БА лежат иммунопатологические реакции. Наиболее часто отмечаются атопические реакции на разные аллергены, но могут быть и иммунокомплексные, а у небольшой части больных — и формирование гиперчувствительности замедленного типа или иммунодефицитное состояние (селективный дефицит IgA, дефицит Т-супрессоров и др.).

Антитела в виде IgE или иммунные комплексы антиген—антитело активируют тучные клетки. В результате выделяется большое количество медиаторов (табл. 157), которые обладают, прежде всего, хемотак-

Действие медиаторов, содержащихся в тучных клетках

Медиатор	Действие
Гистамин	Вызывает бронхоспазм, повышает проницаемость капилляров
Хемотаксический фактор эозинофилов	Способствует поступлению эозинофилов в легкие
Хемотаксический фактор нейтрофилов	Способствует поступлению нейтрофилов в легкие
Перекисные анионы	Полностью не изучено; могут повреждать эпителий
Кининогены	Активируют брадикинин, повышающий проницаемость и сужение сосудов
Простаноидные метаболиты:	
Лейкотриены (по липоксигеназному пути):	Хемотаксис нейтрофилов
НЕТЕ, LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄	Бронхоспазм
	Образование отека
	Увеличение секреции слизи
Циклооксигеназный путь	Бронхоспазм
PGF _{2α} , PGD ₂	
Тромбоксан A ₂	Сужение сосудов

сической активностью и привлекают в очаг повреждения эозинофилы, базофилы и нейтрофилы.

В результате этого наблюдается блокада β -адренорецепторов (т.е. аденилатциклазы) и другие особенности реактивности с доминированием холинергических влияний над симпатергическими (уменьшение числа бета-адренергических рецепторов на лимфоцитах), резкое снижение уровня цАМФ в крови, моче и высокий уровень цГМФ, что приводит к ряду патологических эффектов (табл. 158).

Параллельно наблюдается активация метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному и липооксигеназному пути. Это приводит к усиленному образованию лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов. Указанные биологически активные вещества вызывают бронхоконстрикцию, повышают проницаемость сосудов, увеличивают секрецию слизи (табл. 159).

В процессе активации многих клеток (тучные клетки, альвеолярные макрофаги, тромбоциты и др.) образуется фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который вызывает повышение проницаемости сосудов, гипер- и дискринию, десквамацию респираторного эпителия, гиперреактивность бронхов и бронхоспазм, усиливая обструкцию бронхов. Кроме того, вызывая агрегацию тромбоцитов, он способствует повышению давления в легочной артерии, перегрузке правого желудочка, нарушая вентилиацию.

Влияние увеличения внутриклеточной концентрации циклических нуклеотидов на некоторые физиологические процессы

	Увеличение концентрации	
	цАМФ	цГМФ
Гладкие мышцы бронхов	Расслабление	Сокращение
Высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов	Угнетение	Активация
Выделение лизосомальных ферментов из нейтрофилов во время фагоцитоза	Угнетение	Активация
Агрегация тромбоцитов и высвобождение гистамина и серотонина из тромбоцитов	Угнетение	Активация
Синтез антител В-лимфоцитов	Угнетение	Активация
Цитотоксическое действие Т-лимфоцитов	Ослабление	Усиление

Таблица 159

Действие различных биологически активных веществ

биоактивные вещества	Бронхокон- стрикция	Расши- рение бронхов	Расши- рение сосудов	Проницае- мость сосудов	Хемо- таксис	Увели- чение секреции СЛИЗИ
Гистамин	+		+	+	+	+
LTB ₄					+	
LTC ₄	+			+		
LTД ₄	+			+		+
	+		+		+	+
	+	+				
ПГД ₂	+	+				
ФАЕ ₂	+			+	+	+

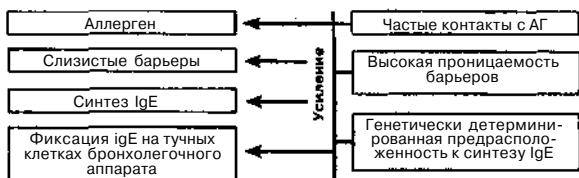
ПГF₂

Таким образом, в результате указанных процессов наблюдается выделение многочисленных медиаторов, которые вызывают сокращение гладких мышц бронхов, усиливают секрецию слизи, повышают проницаемость сосудов и вызывают отек. Это приводит к гиперреактивности и обструкции бронхов.

Интегральная схема патогенеза иммунной формы БА представлена на рисунке 119.

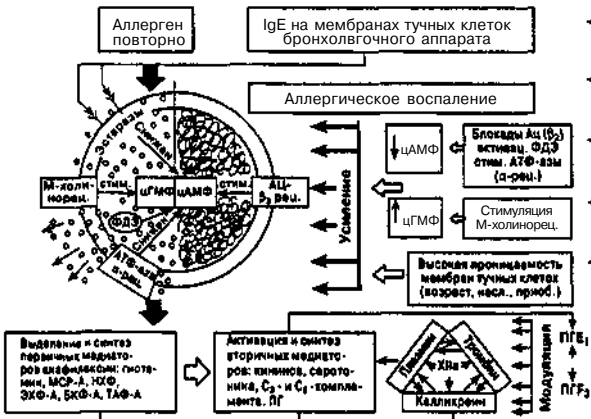
Кроме того, у больных БА наблюдается функциональная неустойчивость регулирующих респираторный комплекс подкорковых и спиналь-

Сенсибилизация

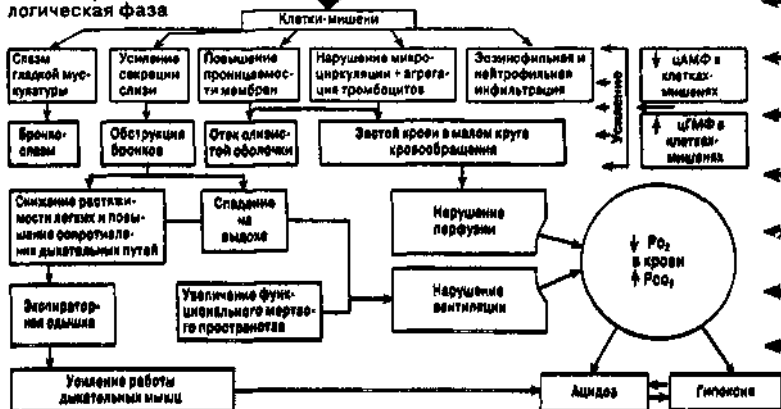


I-Иммунологическая фаза

II-Патохимическая фаза



III-Патофизиологическая фаза



Инфекция
Патология желудочно-кишечного тракта

таких больных характерна большая подвижность. Под астмой напряжения понимают острую обструктивную дыхательную недостаточность, обусловленную бронхоспазмом, наступающим во время физической нагрузки или непосредственно после нее.

Патогенетические механизмы, приводящие к развитию приступа астмы напряжения, многообразны. Однако в настоящее время считают, что развитие приступа астмы напряжения связано с действием трех механизмов:

1) охлаждения слизистой оболочки дыхательных путей вследствие гипервентиляции при физической нагрузке (респираторная потеря тепла);

2) изменения осмolarity на поверхности слизистой оболочки в связи с потерей воды за счет испарения (респираторная потеря жидкости);

3) выброса медиаторов (гистамин и обладающий эффектом хемотаксиса фактор нейтрофилов) из эффекторных клеток, что приводит к развитию бронхоспазма.

Основные патогенетические механизмы, приводящие к бронхоспазму в результате физической нагрузки, представлены на рисунке 120.



Рис. 120. Предполагаемые механизмы, приводящие к обструкции бронхов после физической нагрузки, у больных бронхиальной астмой

В настоящее время интенсивно изучается природа блокады $\beta^{\wedge}$ -адренорецепторов. В основе ее может быть и первично нарушенный кальциевый обмен — изменение накопления кальция в клетке (увеличенный приток и уменьшенный выход). Генез этого явления неясен, но, по-видимому, обусловлен низкой секрецией кальцитонина, отмечающейся особенно отчетливо у больных БА физического усилия и БА стероидозависимой. Кальцитонин стимулирует выход кальция из клеток в кровь. Гипокинезия уменьшает секрецию кальцитонина, а физическая активность стимулирует ее. Согласно приведенным данным ясно, почему именно при астме физического усилия и стероидозависимой успешно применяют кальцитрин и антагонисты кальция — нифедипин и его производные (коринфар, адалат).

Особым вариантом БА является «аспириновая». Клинически для нее характерна «аспириновая триада» — БА, полипы в носу и гиперпластический ринит, синусит. Патогенетически она обусловлена тем, что, ингибируя циклооксигеназу, ацетилсалициловая кислота тем самым стимулирует синтез простагландинов по липооксигеназному пути с образованием большого количества лейкотриенов C_4 , D_4 и E_4 (медленно реагирующая субстанция анафилаксии), обладающих мощным бронхоконстрикторным действием (в 1000 раз более активным, чем гистамин, и в 500 — чем ngF_{2a}) и являющихся тем основным эндогенным фактором, который обуславливает приступ БА.

КЛАССИФИКАЦИЯ. В последние годы в связи с прогрессом в изучении патогенеза БА у детей была предложена более современная ее классификация (*табл. 160*).

Различают следующие клинические и патогенетические варианты течения БА у детей.

Атопическая форма наиболее распространена среди детей дошкольного и младшего школьного возраста. Критерии диагностики: наличие атопического диатеза; яркий эффект элиминации при разобщении с причинными аллергенами; отсутствие физических и функциональных изменений органов дыхания в периоде ремиссии; высокая эффективность в приступном периоде бронхоспазмолитиков; кожные пробы с неинфекционными аллергенами — волдырные, появляются через 10—20 мин после тестирования и исчезают в течение 1 ч; при лабораторном исследовании — высокий уровень общего IgE (РИС-тест); выявляются сывороточные антитела к неинфекционным аллергенам класса E (РАС-тест, тесты дегрануляции тучных клеток и базофилов).

Иммунокомплексная форма чаще всего сочетается с атопической, представляя собой эволюционный вариант заболевания при длительно существующей поливалентной аллергии (шерсть животных, промышленная пыль и др.). Критерии диагностики: непрерывно-рецидивирующее течение заболевания; выраженные рестриктивные нарушения вентиляции по данным спирограммы; лихорадка, закономерно сопровождающаяся приступами удушья; двухфазный характер проб с неинфекционными аллергенами (атопический волдырь появляется через 20 мин и исчезает через 1 ч; после чего возникает инфильтрат, который может сохраняться

Классификация бронхиальной астмы у детей (И.М. Воронцов, А.Д. Зисельсон)

Форма	Ведущие этиологические факторы	Тяжесть	Период	Осложнения
1. Иммунопатологическая: 1) атопическая 2) иммунокомплексная	I. Сенсибилизация: 1) инфекционная, эпидермальная, пищевая, пыльцевая, микодикаментозная, поливалентная II. Неиммунная: 1) паторецепторная 2) дисметаболическая	1. Легкая 2. Среднетяжелая 3. Тяжелая	1. Предприступный 2. Приступный 3. Астматический статус: I стадия — относительная компенсация; II стадия — декомпенсация; III стадия — гипоксическая кома 4. Постприступный 5. Ремиссия	1. Ателектаз 2. Пневмоторакс 3. Пневмомедиастинум 4. Хроническая эмфизема легких 5. Правожелудочковая сердечная недостаточность а) латентная б) явная 6. Надпочечниковая недостаточность (гормональная зависимость) 7. Психоневрологические нарушения

до 24 ч); наличие сопутствующих проявлений васкулита с вовлечением других органов; неэффективность адреномиметиков и интала; повышение в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Паторецепторная форма может быть первичной, но чаще является эволюционным вариантом атопической формы. Критерии диагностики: приступ удушья, чередующийся с частыми эквивалентами, возникает в ответ на действие неантигенных раздражителей (метеорологические фак-

торы, раздражающие ингалянты, физическая нагрузка); в связи с частым употреблением бронхоспазмолитиков развивается избирательная непереносимость препаратов адреномиметического ряда, ксантинов и др.; в периоде ремиссии бронхиальная обструкция может быть вызвана пробой с гипервентиляцией, дозированной физической нагрузкой, дозированными ингаляциями гистамина, ацетилхолина и других бронхоконстрикторов; характерна высокая лабильность бронхов, выявляемая в периоде ремиссии при помощи фармакологической пробы с бронходилататорами.

К паторцепторной форме БА относится «астма напряжения», или «физического усилия». Критерии диагностики: наличие в анамнезе данных о возникновении приступа после физической нагрузки; положительные тесты с физической нагрузкой: стандартизированная нагрузка на велоэргометре (2 Вт на 1 кг массы тела на протяжении 6 мин), или на эргометре типа бегущей дорожки (8 км/ч при нарастании, составляющем 5% на протяжении 6 мин), или свободный бег по горизонтальной поверхности в течение 6 мин.

После физической нагрузки в течение 6 мин развивается бронхоспазм. Вначале у многих больных через 2—3 мин после нагрузки наблюдается небольшой эффект бронходилатации, который отражает улучшение легочной функции. Обычно через 2—5 или 10 мин после прекращения физической нагрузки развивается максимальная реакция бронхоспазма, которая на протяжении последующих 30—60 мин проходит самопроизвольно.

Дисметаболическая форма БА встречается редко. Связана с первичными врожденными нарушениями обмена веществ, в результате которых образуются в избыточном количестве «астмогенные» метаболиты. Примеры: витамин В₆-зависимая БА, «аспириновая» БА и др.

В классификации учитываются ведущие этиологические факторы. Спектр неинфекционной сенсibilизации ориентировочно устанавливается на основании данных аллергического анамнеза, уточняется в аллергологическом кабинете с помощью кожных проб, а у некоторых больных — провокационных и лабораторных тестов с подозреваемыми аллергенами. Для суждения о наличии в спектре инфекционной сенсibilизации необходимо параллельное применение кожных, ингаляционных провокационных и лабораторных тестов.

Инфекционная зависимость констатируется при наличии связи приступа БА с острыми инфекционными поражениями респираторного тракта, с обострением рецидивирующих и хронических респираторных инфекций, с внелегочными инфекционными поражениями.

Психогенная зависимость формируется обычно при длительном тяжелом течении заболевания, характеризуется связью приступов удушья с психотравмирующими ситуациями, эмоциональными стрессами. Зависимость от других факторов устанавливается анамнестически.

При каждой клинико-патогенетической форме БА необходимо определить степень тяжести течения БА (легкая, средней тяжести, тяжелая). Критерии ее определения представлены в таблице 161.

Оценка степени тяжести БА очень важна для определения объема терапевтических мероприятий. Так, при легкой степени приступ купи-

Критерии тяжести бронхиальной астмы у детей

Признаки	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота приступов	Не чаще 1 раза в месяц	3—4 раза в месяц	Несколько раз в неделю или ежедневно
Клиническая характеристика приступов	Эпизодические, быстро исчезающие, легкие	Приступы средней тяжести протекают с отчетливыми нарушениями функции внешнего дыхания	Постоянное наличие симптомов: тяжелые приступы, астматические состояния
Ночные приступы	Отсутствуют или редки	2—3 раза в неделю	Почти ежедневно
Переносимость физической нагрузки, активность и нарушение сна	Не изменена	Снижение переносимости физических нагрузок	Значительно снижена переносимость физических нагрузок
Показатель FEV ₁ и PEF в период обострения	80% от должного значения и более	60—80% от должного значения	Менее 60%
Суточные колебания бронхопроходимости	Не более 20%	20—30%	Более 30%
Характеристика периодов ремиссии	Симптомы отсутствуют, нормальная функция внешнего дыхания	Неполная клинико-функциональная ремиссия	Неполная клинико-функциональная ремиссия (дыхательная недостаточность разной степени выраженности)
Длительность периодов ремиссии	3 месяца и более	Менее 3 месяцев	1—2 месяца
Физическое развитие	Не нарушено	Не нарушено	Возможно отставание и дисгармоничность физического развития
Способ купирования	Приступы ликвидируются спонтанно или однократным приемом бронхолитиков (в ингаляциях, внутрь)	Приступы купируются бронхолитиками (в ингаляциях и парентерально), по показаниям назначают кортикостероидные препараты парентерально	Приступы купируются введением парентерально бронхоспазмолитиков в сочетании с кортикостероидами в условиях стационара, нередко — в отделении интенсивной терапии
Базисная противовоспалительная терапия	Кромогликат натрия, недокромил натрия	Кромогликат натрия или недокромил натрия, у части больных — ингаляционные кортикостероиды	Ингаляционные и системные кортикостероиды

руется безинъекционными методами, и основу терапии составляет прерывистое, нерегулярное использование ингаляционных P_2 -адреномиметиков. Но если данные препараты используются чаще 2 раз в неделю или отмечается более тяжелый приступ (БА средней тяжести), то рекомендуется в лечение включить кромогликат натрия (интал).

Если у ребенка отмечаются частые приступы, требующие инъекционного купирования, сочетающиеся с еженедельными эквивалентами приступа в виде одышки, затрудненного дыхания, наблюдается астматический статус, а в период ремиссии сохраняются патологические изменения дыхательной, сердечно-сосудистой систем (БА тяжелой степени), то в терапию следует включить ингаляционные стероиды. В случае недостаточной реакции на ингаляционные стероиды (крайне тяжелая степень БА) в комплексе терапевтических мероприятий следует применить 3_2 -адреномиметики и ксантины пролонгированного действия, антихолинергические препараты, а при их недостаточной активности назначить стероидные гормоны per os.

И наконец, при постановке диагноза БА обязательно отмечают наличие осложнений. Течение приступа БА может осложниться асфиксическим состоянием, острой сердечной недостаточностью, ателектазом, спонтанным пневмотораксом, медиастенальной и подкожной эмфиземой. При многолетнем течении БА могут развиваться такие осложнения, как деформация грудной клетки (бочкообразная, ладьевидная и др.), пневмосклероз, эмфизема легких, хроническое легочное сердце. У 2% детей развиваются бронхоэктазы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. У большинства детей БА развивается на фоне рецидивирующих инфекционных бронхолегочных заболеваний или респираторных аллергозов, и лишь у 10—15% не связана с ними. При этом у 60—70% больных постоянно или периодически приступ возникает в связи с инфекциями (ОРВИ), у 10—15% — с интенсивными психическими нагрузками и стрессами. У ряда больных возникновение приступа связано с изменением барометрического давления, охлаждением, физической нагрузкой.

Типичному приступу удушья предшествует период предвестников, продолжающийся от нескольких часов до 2—3 сут и более четко выявляемый при повторных приступах. Период предвестников более свойствен детям раннего возраста. Он характеризуется появлением беспокойства, раздражительности, нарушения сна, возбуждения, иногда слабости, сонливости, чувства угнетения. Некоторые дети испуганы, говорят шепотом, втягивают голову в плечи; другие эйфоричны, громко смеются, поют. Типичны вегетативные расстройства: бледность или покраснение лица, потливость, блеск склер, расширение зрачков, тахикардия с дыхательной аритмией, головная боль, нередко тошнота или рвота, боль в животе. У многих детей наблюдается ринит и аллергическое поражение кожи, зуд, признаки полиноза. На фоне расстройства деятельности ЦНС и ее вегетативного отдела появляются признаки дыхательного дискомфорта (ощущение сдавления, щекотания, першения в горле, тяжесть и заложенность груди при незатрудненном вдохе и выдохе), а также заложен-

ность носа, чихание. Затем возникает приступообразный мучительный кашель, свистящие хрипы, которые постепенно становятся слышными на расстоянии, и, наконец, одышка с затрудненным выдохом.

Приступ астмы чаще начинается ночью или вечером. Больные в момент приступа беспокойны, мечутся, многие жалуются на головную боль, локализирующуюся в лобных отделах. Наблюдается блеск склер, повышение АД, тахикардия. Дыхание больного — шумное. При дыхании напрягаются мышцы брюшного пресса (одна из причин боли в животе), лестничные, грудинно-ключично-сосцевидные, грудные мышцы вытягиваются над- и подключичные пространства, межреберные промежутки. Больной, как правило, стремится фиксировать плечевой пояс, сидит, опираясь руками на колени, плечи приподняты и сдвинуты вперед, голова втянута в плечи, грудная клетка приподнята и расширена, в основном за счет переднезаднего размера, выражен кифоз. У большинства детей отмечается периоральный цианоз, акроциноз, частый, мучительный, сухой кашель, с которым может выделяться различное количество пенистой мокроты. Обычно отхождением мокроты начинается момент разрешения приступа.

При обследовании во время приступа обнаруживают перерастяжение грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного легочного звука, низкое стояние границ легких, сужение границ относительной сердечной тупости, обилие рассеянных сухих «музыкальных» (разной высоты) хрипов на выдохе и разнокалиберных влажных хрипов на вдохе. У некоторых больных при аускультации преобладают не «музыкальные» сухие хрипы, а влажные, выслушивающиеся как на вдохе, так и на выдохе. В этих случаях говорят о «влажной» астме (*asthma humidum*).

Температура тела в момент приступа астмы обычно нормальная, но у детей раннего возраста может быть кратковременная лихорадка и при отсутствии инфекционного процесса в легких.

Продолжительность приступа колеблется от 30—40 мин до нескольких часов или даже дней (*status asthmaticus*). Постепенно наступает облегчение, больной начинает откашливать прозрачную, пенистую, а затем густую мокроту, уменьшается затруднение дыхания, лицо приобретает обычный цвет, но отечность его может некоторое время сохраняться.

При микроскопии в мокроте выявляет эпителиальные клетки, эозинофилы, макрофаги, реже — кристаллы Шарко—Лейдена и спирали Куршманна.

Особенностями современного течения БА у детей являются: более раннее начало («омоложение» астмы) и увеличение распространенности болезни, учащение частоты астматических состояний и, следовательно, более глубокая блокада β_2 -рецепторов, а поэтому и меньшая курательность, несмотря на расширение лекарственного арсенала.

Кроме того, у детей, больных БА, может быть ухудшение состояния, которое следует расценивать как эквивалент приступа. К ним относятся: 1) упорный спазматический кашель; 2) кратковременное затруднение дыхания без нарушения общего состояния; 3) приступ острой эмфиземы легких.

Нарастание частоты и тяжести приступа БА, а также повышающаяся резистентность к действию бета-адреномиметиков указывают на возможность формирования астматического состояния.

Астматическое состояние обусловлено глубокой блокадой β -адренергических рецепторов вследствие: 1) длительного течения болезни с частыми обострениями, для купирования которых широко применяли симпатомиметики; 2) инфекционных процессов в бронхолегочном аппарате; 3) резкого снижения дозы глюкокортикоидов у гормонозависимых больных. Симпатомиметики, разрушаясь в организме, превращаются в промежуточные продукты, обладающие свойствами не стимуляторов, а блокаторов β -адренергических рецепторов. При частом и массивном использовании адреналина и адреналиноподобных веществ количество подобных метаболитов может быть настолько велико, что их блокирующий эффект доминирует над стимулирующим β_2 -адренорецепторы влиянием вводимых препаратов. У всех больных с астматическим статусом II и III стадии наблюдается тяжелая недостаточность надпочечников, а уровень биогенных аминов в крови, МРС-А, брадикинина даже ниже, чем у здоровых.

Критерием астматического состояния (*status asthmaticus*) является затяжной, некупирующийся приступ БА длительностью 6 ч и более, отсутствие положительной динамики после трехкратного введения адреналина (подкожно по 0,01 мг на 1 кг массы тела) с интервалом 20—30 мин нарушение газового состава крови в виде гипоксемии и гиперкапнии (P_o менее 60 мм рт. ст.; P_{co_2} более 50 мм рт. ст.).

Степень тяжести астматического состояния у детей, больных БА, можно определить на основании клинических критериев, которые хорошо коррелируют с гиперкапнией (*табл. 162*). Балльная система оценки имеет важное значение, так как она заставляет врача всесторонне и повторно оценивать состояние больного. Однако она не может заменить определение газового состава артериальной крови, которое дает более объективную оценку состояния газообмена в легких.

В течении астматического статуса выделяют три стадии, которые отражают степень тяжести состояния больного.

I стадия — относительной компенсации — характеризуется сформировавшейся резистентностью к симпатомиметикам и частично к другим бронхолитикам. Чаще возникает не приступообразно, а постепенно, и продолжается несколько дней, недель и даже месяцев; характеризуется бледностью кожных покровов, акроцианозом, экспираторной одышкой, вздутием грудной клетки, упорным кашлем, незначительными свистящими сухими хрипами на выдохе на фоне ослабленного дыхания и минимального количества инспираторных хрипов. Обращает внимание несоответствие между интенсивностью дыхательных шумов, выслушиваемых дистанционно и при непосредственной аускультации легких. Находясь рядом с больным, врач по шумному его дыханию предполагает выслушать обилие хрипов в легких, что не подтверждается при аускультации. Наблюдается тахикардия, устойчивая к сердечным гликозидам, уменьшение размеров относительной сердечной тупости из-за эмфизе-

**Критерии оценки тяжести приступа
бронхиальной астмы у детей
(И. И. Балаболкин, 1983)**

Признаки	Легкий	Средне- тяжелый	Тяжелый	Угроза остановки дыхания (status asthmaticus)
Физическая активность	Сохранена	Ограничена	Вынужден- ное поло- жение	Отсутствует
Разговорная речь	Сохранена	Ограничена; произносят отдельные фразы	Речь за- труднена	Отсутствует
Сфера сознания	Иногда воз- буждение	Возбуждение	Возбужде- ние, испуг, «дыхатель- ная пани- ка»	Спутанность сознания, ги- поксическая или гипокси- чески-гипер- капническая кома
Частота дыхания*	Дыхание учащенное	Выраженная экспиратор- ная одышка	Резко вы- раженная аспиратор- ная одышка	Тахипноз или брадипноз
Участие вспомога- тельной мускулатуры, втяжение яремной ямки	Нерезко выражено	Выражено	Резко выражено	Парадоксаль- ное торакоаб- доминальное дыхание
Свистящее дыхание	Отмечается обычно в конце выхода	Выражено	Резко выражено	«Немое легкое», отсутствие дыхательных шумов
Частота пульса*	Увеличена	Увеличена	Резко увеличена	Брадикардия
FEV ₁ , PEF*, % от нормы или лучших значений больного	Более 80% от нормы	60—80%	Менее 60%	
P _{O₂}	Нормальные значения	Более 60 мм рт. ст.	Менее 60 мм рт. ст.	
P _{CO₂}	Менее 45 мм рт. ст.	Менее 45 мм рт. ст.	Более 45 мм рт. ст.	

* Частоту дыхания, пульса, FEV₁, PEF необходимо определять повторно в про-
цессе терапии

мы, а при длительном течении — невротические расстройства. Иногда дети приспосабливаются к нарушению дыхания и даже не предъявляют жалоб.

В этой стадии отмечается умеренная артериальная гипоксемия (P_{O_2} 60—70 мм рт. ст.), нормо- или гипокапния.

II стадия — декомпенсации; характеризуется нарастающей дыхательной недостаточностью по обструктивному типу. Это проявляется крайне тяжелым состоянием больного, цианозом (периоральным и акроцианозом), резко выраженными тахикардией, одышкой, увеличением печени, отеками. При этом парадоксальным оказывается практически полное отсутствие хрипов при аускультации («немое легкое») или очень небольшое количество сухих хрипов на ограниченном участке. Нижние границы легких предельно опущены, а экскурсия легочных полей незначительна. Исчезает кашель. Пульс частый, слабого наполнения, АД снижено. Для этой стадии астматического статуса характерно формирование синдрома тотальной легочной обструкции из-за обтурации мелких бронхов и бронхиол вязким секретом, что при позднем применении лечебных мероприятий может привести к гипоксической коме. Отмечаются выраженные изменения психики, общее психомоторное возбуждение, чувство страха, которые сменяются депрессией, прострацией. Усиливается гипоксемия (P_{O_2} 50—60 мм рт. ст.) и гиперкапния (P_{CO_2} 50—70 мм рт. ст.).

III стадия астматического статуса (гипоксемическая кома, асфиксический синдром) развивается вследствие декомпенсированного дыхательного и метаболического ацидоза, выраженной гиперкапнии. Отмечается выраженная гипоксемия (P_{O_2} 40—50 мм рт. ст.) и гиперкапния (P_{CO_2} 80—90 мм рт. ст.).

Выделяют два вида гипоксемической комы — быстро и медленно наступающую. Для быстро протекающей гипоксемической комы характерны прострация, ранняя потеря сознания, утрата рефлексов на фоне прогрессирующего генерализованного цианоза, нарастающих тахикардии и одышки, утрачивающей экспираторный компонент, снижения АД, набухания шейных вен, увеличения печени. Над легкими перестают выслушиваться хрипы, и возникает так называемое мертвое легкое. Медленно протекающей гипоксемической коме свойственна та же симптоматика, но появление ее растянуто во времени.

Послеприступный период сопровождается слабостью, оглушенностью, сонливостью и заторможенностью; отмечается тенденция к брадикардии и некоторому снижению АД. Аускультативные изменения в легких исчезают постепенно, в течение нескольких дней. Для решения вопроса о полном исчезновении астматического синдрома проводят спирографию и пробу с форсированным выдохом (проба Тиффно), пневмотахометрию с применением спазмолитических средств. При медленном форсированном выдохе слышны сухие хрипы, если проходимость бронхов полностью не восстановлена.

ДИАГНОЗ. Устанавливают прежде всего на основании характерной клинической картины — типичного приступа экспираторной одышки (удушья), и в типичных случаях диагностика не представляет затрудне-

ний. Наиболее информативными критериями для установления диагноза бронхиальной астмы у детей являются:

1) наличие атонического (аллергологического) анамнеза в семье и признаков аллергии у больного;

2) связь приступа удушья с контактом с неинфекционными (пылевыми, бытовыми, лекарственными, пищевыми и др.) или инфекционными аллергенами (ОРВИ и др.), физической нагрузкой, метеофакторами, стрессовыми ситуациями и др.;

3) наличие типичных приступов экспираторной одышки (удушья) или астматического статуса;

4) возникновение приступов вечером и в ночное время;

5) повторяемость, периодичность и сезонность приступов;

6) эозинофилия периферической крови и мокроты;

7) рентгенологические признаки эмфиземы (повышенная прозрачность легких, горизонтальное положение ребер, расширение межреберных промежутков, низкое стояние диафрагмы);

8) спирографические показатели обструкции бронхов (снижение ОФВ за 1 с и максимальной вентиляции легких, увеличение остаточного объема легких, уменьшение индекса Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ);

9) высокий уровень IgE, положительные кожные пробы с аллергенами, положительные провокационные тесты.

Очень часто трудно выяснить, имеется ли одновременно и обострение воспалительного процесса в легких, вызванное инфекцией. На этот вопрос помогают ответить анамнез и клинические данные в динамике (стойкая высокая температура тела, участок укорочения перкуторного звука, влажный кашель с мокротой на высоте приступа), результаты рентгенологического и лабораторного исследования. При приступе БА без воспаления легких в периферической крови выявляются лейкопения, тенденция к нейтропении и чаще эозинопения, которая после приступа сменяется эозинофилией.

Активный воспалительный процесс сопровождается повышением уровня α_2 - и γ -глобулинов, увеличением активности гиалуронидазы сыроворотки крови и титра противомикробных антител, положительной реакцией на С-реактивный протеин и положительной дифениламиновой реакцией.

Для эффективного лечения больных БА очень важно своевременное выявление и санация очагов инфекции: тонзиллита, кариеса зубов, синусита, холецистита, туберкулезной инфицированное™ и туберкулезной интоксикации, глистной инвазии, пиелонефрита. Очаги инфекции надо искать упорно и тщательно.

С целью выявления специфического аллергена в межприступный период используют кожные пробы с аллергенами, радиоаллергосорбентный тест, проводят провокационные пробы с большими разведениями аллергенов и др. Аллергены для постановки проб подбирают на основании тщательного изучения анамнеза, пищевого дневника, микроскопии и посевов содержимого бронхов больного (в том числе на нейссерии и грибы).

Таким образом, согласно современным представлениям, кашель и/или свистящее дыхание наиболее часто являются симптомами БА. При этом БА весьма вероятна, если указанные симптомы повторяются, имеют место у детей старше 3 лет, чаще возникают в ночное время или рано утром, при физической нагрузке или связаны с контактом с аллергеном, отмечается сезонность появления симптомов, выявляются случаи аллергических заболеваний в семье (рис. 121).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. У детей раннего возраста повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания, кашля чаще всего являются симптомами бронхоолита, бронхолегочной дисплазии, врожденного недоразвития легких (аплазия, простая гипоплазия легкого, кистозная гипоплазия, ларинготрахеобронхомаляция), муковисцидоза, инородного тела трахеи и бронхов, крупа, эпиглоттита (табл. 163).

БА прежде всего дифференцируют с обструктивным синдромом при бронхоолитах. В первый год жизни РС-инфекция и парагрипп протекают, как правило, с обструктивным синдромом. При бронхитах с обструктивным синдромом на первый план выступает интоксикация, дыхательная недостаточность, высокая температура тела. Нередко у больного в анамнезе не удастся обнаружить других аллергических реакций. Уменьшение бронхообструктивного синдрома в ответ на внутривенное введение эуфиллина — косвенное подтверждение БА.

Таблица 163

**Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы
в зависимости от возраста
(А.В. Богданова и соавторы, 1998)**

Нозологические формы				Возраст, годы			
				до 3	3—7	старше 7	
Бронхопульмональная дисплазия					+ + - + - -		
Врожденные пороки развития				+ +		+ - - -	
Муковисцидоз				+ +	+ +		- +
Острый бронхоолит				+ +	+ +		+ +
Инородное тело	-			+		+ + - +	
Круп,	эпиглоттит	-	+	-	+	-	-
Рецидивирующий бронхит и/или хронический бронхит				-	-	+ +	+ +
Пролапс	митрального	клапана		-	-	-	-
Гипервентиляционный синдром				-	-	-	-
				-	-	+	-



Рис. 121. Алгоритм диагностики бронхиальной астмы у детей
(А.В. Богданова и соавторы, 1998)

При проведении дифференциальной диагностики БА с бронхолегочной дисплазией важно оценить особенности перинатального периода развития ребенка, возраст появления первых симптомов заболевания, физическое развитие ребенка. Для бронхолегочной дисплазии симптомы обструкции — кашель и свистящее дыхание — весьма харак-

терны. Но в отличие от БА, физикальные изменения со стороны легких носят стойкий характер, клинические признаки болезни формируются с первых дней жизни ребенка (*табл. 164*).

Таблица 164

**Критерии дифференциальной диагностики
бронхиальной астмы (БА)
и бронхолегочной дисплазии (БЛД)
(А.В. Богданова и соавторы, 1998)**

Симптомы	Весьма вероятна БА	Весьма вероятна БЛД
Кашель и/или свистящее дыхание	+ +	+ +
Эпизодичность симптомов	+ +	- +
Тахипноэ, нарастание симптомов обструкции при наложении вирусной инфекции	- +	+ +
Постоянный характер симптомов	- -	+ +
Начало с периода новорожденности	- -	+ +
Недоношенность и СДР в раннем постнатальном периоде	- -	+ +
Задержка физического развития	- -	+ +
Аллергологический анамнез	+ + -	- +

При витамин В₆-зависимом синдроме у больного, кроме приступов БА, могут отмечаться экссудативные и уртикарные высыпания на коже, микроцитарная анемия, язвенная болезнь, периодические судороги. Диагноз ставят на основании обнаружения в моче повышенного выделения кинурина и 3-оксикинурина, ксантуреновой кислоты (хотя бы с помощью качественной пробы с хлорным железом).

В случае инородного тела в дыхательных путях обычно четко отмечают время начала ухудшения состояния ребенка (нередко с точностью до минут), проявляющегося острым удушьем с цианозом или без него, с последующим кашлем. При мелких инородных телах может быть только мучительный, нередко приступообразный кашель. Очень важно тщательно расспросить о ситуации в момент начала кашля, о возможности попадания в рот ребенка мелких предметов (*табл. 165*).

Критерии дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и инородного тела трахеи и бронхов

(А.В. Богданова и соавторы, 1998)

Симптомы	Весьма вероятно БА	Весьма вероятно инородное тело трахеи и бронхов
Кашель и/или свистящее дыхание	+ +	+ +
Эпизодичность симптомов	+ +	- +
Наличие стойкой локальной легочной симптоматики	+ -	- +
Внезапное начало болезни среди полного здоровья		+ +
Аллергологический анамнез	+ +	- +

При крупе расстройство дыхания обычно появляется вечером или ночью на фоне признаков ОРЗ, лихорадки, нередко интоксикации, хриплого или осиплого голоса, крика; типичны лающий кашель, инспираторная одышка.

В случае наличия кашля и стойких физикальных изменений в легких у ребенка с признаками задержки физического развития, легочной инфекции, обнаружения локальной легочной симптоматики и сердечно-сосудистой недостаточности, признаков мальабсорбции весьма вероятен альтернативный диагноз муковисцидоза. Этот диагноз может быть окончательно установлен только после проведения рентгенографического исследования и определения уровня хлоридов в потовой жидкости (табл. 166).

В отличие от бронхиальной, сердечная астма развивается у больных с врожденными или приобретенными пороками сердца. Для нее типичны увеличение границ относительной сердечной тупости, периферический цианоз, холодные на ощупь конечности, периферические отеки, увеличение печени, ослабление тонов сердца и различные кардиальные шумы при аускультации, клочущее дыхание и влажные хрипы в легких, преимущественно инспираторная одышка.

Приступы экспираторного удушья могут быть дебютом коллагеновых заболеваний, аллергического васкулита. Однако у таких больных полиморфизм клинической картины (различные поражения кожи и суставов, лихорадка, мочевого синдром), лабораторные признаки гиперреактивного поражения соединительной ткани, резистентность к обычной терапии БА позволяют поставить правильный диагноз.

У детей первых месяцев и лет жизни обструктивные расстройства дыхания могут быть вторичными по отношению к аспирационному синдрому при рвоте и срыгивании (например при желудочно-пищевом рефлюксе).

Критерии дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и муковисцидоза

(А.В. Богданова и соавторы, 1998)

Симптомы	Весьма вероятна БА	Весьма вероятен муковисцидоз
Кашель и/или свистящее дыхание	++	++
Эпизодичность симптомов	++	+-
Стойкость клинических симптомов	--	++
Задержка физического развития	--	++
Наличие симптомов хронической инфекции	--	++
Наличие локальной легочной симптоматики и сердечно-сосудистой недостаточности	--	++
Признаки хронической гипоксии	--	-+
Признаки мальабсорбции	++	++
Аллергологический анамнез	++	-+

ЛЕЧЕНИЕ. При БА объем терапевтических мероприятий определяется формой, периодом и тяжестью течения заболевания. В основе лечения БА лежит патогенетическая терапия, которая направлена на восстановление бронхиальной проходимости, предупреждение развития повторных обострений болезни и достижение устойчивой ремиссии. В лечении БА выделяют следующие этапы: 1) проведение терапевтических мероприятий, направленных на снятие возникшего обострения болезни; 2) противорецидивное лечение; 3) специфическая иммунотерапия.

Начиная лечение, необходимо попытаться хотя бы предположительно выяснить причину приступа и, по возможности, устранить или уменьшить контакт с аллергеном. Если приступ возникает весной и летом и у ребенка развился ринит, конъюнктивит (т.е. предполагают поллиноз), то окна и форточки нужно закрывать, увлажнять воздух помещения, что будет способствовать осаждению пылевых частиц. При приступе, обусловленном пищевым продуктом, показано солевое слабительное, назначение внутрь холестирамина, активированного угля или альмагеля, аллохола. При возникновении приступа ночью ребенка желательно перевести в другую комнату, убрать перьевую подушку или одеяло, матрац, проветрить комнату и т.д. Нередко госпитализация или перевод ребенка в другую квартиру приводит к облегчению состояния.

Из рациона больного БА исключают продукты, богатые экстрактивными веществами, пуринами; иногда ограничивают углеводы и животные белки. При подозрении на какой-то продукт, могущий вызвать аллергическую реакцию, его исключают из пищи. Обязательным в ведении больного является составление пищевого дневника, который необходимо вести родителям в течение длительного времени.

Диетопрофилактике аллергических болезней у детей уделяется особое внимание. Педиатры и аллергологи единодушно подчеркивают важность как можно более длительного сохранения грудного вскармливания. Пищевые антигены, обычно присутствующие в грудном молоке, переносятся большинством детей, не причиняя им вреда. Однако мать в период лактации обязательно должна соблюдать диету с ограничением коровьего молока и исключением таких сильных аллергенов, как яйца, орехи, рыба, если ее ребенок находится в группе риска.

Некоторые матери, к сожалению, не могут кормить своих детей грудью даже в первые дни жизни. Раннее отнятие от груди для детей с повышенным риском развития аллергии является особенно опасным в плане сенсibilизации к пищевым аллергенам, поэтому за последние десятилетия разработаны специальные гипоаллергенные смеси для вскармливания детей из группы риска.

«НПРР Н.А.». Для смешанного и искусственного вскармливания детей с высоким риском развития аллергии, а также детей с текущей пищевой аллергией на молочные и соевые смеси специалистами известной австрийской фирмы «НПРР» создан специализированный продукт детского питания — сухая молочная смесь «НПРР Н.А.». Антигенность, аллергенность и иммуногенность протеинов коровьего молока в продукте «НПРР Н.А.» значительно уменьшена благодаря специальной технологии изготовления — глубокому ферментативному гидролизу с последующей ультрафильтрацией. В результате этого процесса появляется гидролизат — смесь пептидов и аминокислот с так называемой остаточной антигенностью. 84% пептидов в гипоаллергенном питании «НПРР Н.А.» имеют молекулярный вес менее 1500 дальтон, они практически лишены аллергенных свойств, чем и объясняется высокая терапевтическая активность питания «НПРР Н.А.» (для сравнения, сильнейший аллерген коровьего молока, β -лактоглобулин, имеет молекулярную массу 36 000 дальтон). Питательная ценность продукта при этом сохраняется. Общее содержание белков в смеси (учитывая и содержание аминокислот) 18 г/1000 мл, что близко к уровню, рекомендуемому для заменителей женского молока. Источником жира в питании «НПРР Н.А.» служат исключительно растительные жиры. Соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот составляет 40:60. Общее содержание жира составляет 39 г в 1000 мл.

Углеводный компонент «НПРР Н.А.» представлен мальтодекстрином, лактозой, мальтозой и глюкозой, что способствует легкому усваиванию и хорошей переносимости питания «НПРР Н.А.». Общее содержание углеводов — 74 г в 1000 мл. Продукт не содержит сахарозы. Энергетическая ценность смеси — 720 ккал в 1000 мл, что соответствует рекомендуемой энергетической ценности для заменителей женского молока. Смесь «НПРР Н.А.» содержит все необходимые минеральные вещества, витамины, обогащена таурином, карнитином, холином и инозитолом. Из-за содержания расщепленных белков гипоаллергенная питательная смесь «НПРР Н.А.» отличается по запаху и вкусу от обычного молочного питания для грудных детей, но, несмотря на это, дети его охотно пьют и хорошо переносят.

При вскармливании детей с высоким риском развития аллергии очень важно в первые 4—6 месяцев не применять никакого другого питания, кроме грудного молока или гипоаллергенной смеси «НПР Н.А.». Введенные даже в небольшом количестве, например только на одно кормление, молочная смесь или соевое питание могут значительно снизить защитные свойства грудного молока или гипоаллергенного продукта «НПР Н.А.», привести к сенсибилизации и вызвать аллергию.

Первый прикорм детям с высоким риском развития аллергии следует вводить после 6 месяцев, и начинать нужно с овощных пюре. Австрийская фирма «НПР» является единственным производителем детского питания, которая разработала специальную ступенчатую программу введения прикорма для детей с высоким риском развития аллергии. Продукты питания «НПР» для этой программы редко вызывают аллергию и имеют ряд преимуществ:

1) БИО-выращивание овощей и фруктов фирмой «НПР», строгий контроль содержания нитратов, отсутствие консервантов, ароматизаторов, красителей является гарантией того, что ребенок получает действительно качественные продукты для первого прикорма;

2) при изготовлении овощных и фруктовых пюре «НПР» используется метод пастеризации, благодаря которому витаминная ценность продуктов сохраняется, а аллергенные свойства значительно уменьшаются;

3) овощные и фруктовые пюре «НПР» имеют нормированный установленный состав, все компоненты которого указаны на баночных этикетках, поэтому можно легко установить источник возможной аллергической реакции;

4) овощные пюре «НПР», рекомендуемые для первого прикорма, не содержат специй и соли и поэтому не оказывают осмотической нагрузки на почки ребенка;

5) на баночных этикетках овощных и фруктовых пюре «НПР» обязательно указывается влияние продуктов на стул ребенка; это важно, так как развитию пищевой аллергии у детей часто сопутствуют явления кишечного дисбактериоза.

Итак, первая ступень, первый шаг — овощное пюре «НПР» из одного вида овощей, например из ранней моркови. Рекомендуется начинать с двух чайных ложек и за 7—10 дней заменить им одно молочное кормление в первой половине дня.

Вторая ступень — после привыкания ребенка к моркови к ней добавляется картофель в виде пюре «НПР-ранняя морковь с картофелем».

Третья ступень — следующим компонентом, наряду с морковью и картофелем, является говядина в виде пюре «НПР-говядина с морковью и картофелем».

Благодаря такому ступенчатому введению овощного прикорма меню ребенка с риском развития аллергии постепенно пополняется новыми продуктами, и он постепенно, шаг за шагом, привыкает к новому питанию, которое соответствует его возрастным потребностям.

В качестве второго прикорма вводится рисовая каша вместо одного вечернего молочного кормления. Готовить ее рекомендуется на основе

гипоаллергенного питания «НІРР Н.А.» с добавлением в него «БИО-рисового отвара НІРР». Цельное молоко, а также готовые молочные каши в рационе питания ребенка с высоким риском развития аллергии использоваться не должны. В качестве третьего прикорма вводятся фруктовые пюре «НІРР», например, «яблоки с грушами НІРР» или «яблоки с бананами НІРР». Для первого введения рекомендуется смешать 1/2 баночки фруктового пюре «НІРР» с «БИО-рисовым отваром НІРР» и 1 чайной ложкой кукурузного масла.

Выбирать напитки для грудных детей с риском развития аллергии нужно так же тщательно, как и продукты прикорма. Широкий ассортимент фирмы «НІРР» позволяет подобрать ребенку из группы риска соки из тех же фруктов и овощей, что и пюре для прикорма, и тем самым предотвратить развитие аллергических реакций на новые виды фруктов.

Профилактические меры, направленные на предупреждение развития аллергии, очень действенны в первый год жизни. При ступенчатом питании ребенок медленно и постепенно привыкает к прикорму, а в дальнейшем сможет усваивать и продукты, обладающие аллергенными свойствами. Кроме того, многочисленные научные исследования показывают, что использование гипоаллергенного питания в первые 4—6 месяцев жизни ребенка значительно снижает риск развития аллергических заболеваний в первые 2—3 года его жизни.

При любом приступе важно решить следующие задачи: 1) есть ли показания для госпитализации ребенка, и если да, то направить его в обычное соматическое, пульмонологическое или в отделение интенсивной терапии, реанимации; 2) какое лекарство выбрать для купирования приступа; 3) нужна ли ребенку регидратационная терапия и какая (с частым дыханием ребенок теряет много воды, стимулирует диурез и обычно назначаемый эуфиллин, а густой бронхиальный секрет увеличивает тяжесть приступа, но избыток жидкости может усилить влажность легких и даже способствовать отеку легких); 4) имеется ли у ребенка легочная бактериальная инфекция, и если да, то какой выбрать антибиотик; 5) нужна ли терапия в связи с сопутствующими заболеваниями, патологическими состояниями, а также возможными осложнениями БА; 6) необходим ли ребенку дополнительный кислород и какой избрать способ его назначения.

Показания для госпитализации: неэффективность в полном объеме проведенной терапии (особенно если ребенок в прошлом получал или настоящее время получает глюкокортикоиды); развитие астматического состояния; приступ БА, вызванный или осложненный бесспорной бактериальной инфекцией; психосоциальные особенности семьи.

Поскольку у больных БА во время приступа практически всегда возникает гипоксемия, то для поддержания адекватного уровня P_o (выше 80 мм рт. ст.) необходима кислородотерапия, особенно аппаратная, которая облегчает состояние больного, уменьшает степень гипоксемии. Концентрация кислорода не должна превышать 40%, а его количество составляет 3 л/мин.

У детей раннего возраста при приступе БА, как известно, преобладают вазосекреторные нарушения. Поэтому у больных этой возрастной

группы медикаментозную терапию обычно начинают с применения эуфиллина, ибо адреналин и адреномиметики менее эффективны.

Разовая доза эуфиллина (доза насыщения) обычно составляет 6 мг на 1 кг массы тела у детей до 5 лет и 4–5 мг — у детей более старшего возраста. При легком приступе далее каждые 6 ч применяют эуфиллин в половинной дозе так, чтобы суточная доза составляла 12–15 мг на 1 кг. При средней тяжести приступа упомянутую нагрузочную дозу эуфиллина вводят внутривенно в изотоническом растворе натрия хлорида, как правило, в течение 20 мин, не быстрее чем 25 мг в 1 мин.

Считают, что терапевтический бронходилатирующий уровень эуфиллина в сыворотке крови составляет 10–20 мг/л, хотя у некоторых детей он может быть и меньшим — 5–8 мг/л. При отсутствии выраженной патологии печени и почек у детей старше 1 мес и взрослых доза эуфиллина 1 мг на 1 кг, введенная медленно внутривенно, создает уровень препарата в крови 2 мг/л.

При поступлении ребенка в стационар оптимально эуфиллин вводят (после суточной «нагрузочной дозы») постоянно капельно внутривенно детям в возрасте от 1 до 9 лет в дозе 1 мг/кг/ч в первые 12 ч и далее — 0,8 мг/кг/ч, 9–16 лет — внутривенно капельно в дозе 0,75 мг/кг/ч.

Длительность полужизни эуфиллина в крови взрослых — 7–9 ч, у детей — 3–5 ч (у недоношенных в первую неделю жизни — 20–30 ч). Следовательно, с учетом отмеченного выше можно рассчитать необходимую дозу препарата, если ребенок получал его в течение 4 ч до планируемого назначения.

При назначении фармакокинетически обоснованных доз эуфиллина с использованием разработанных алгоритмов повышается эффективность лечения и уменьшается вероятность побочных реакций и осложнений.

Побочными эффектами больших доз эуфиллина могут быть тошнота, рвота, бессонница, головная боль, возбуждение, судороги, а также покраснение кожи лица, гипотензия, сердечные аритмии, в том числе и экстрасистолия; сыпь, боль в животе, потеря аппетита, диарея; дегидратация из-за резкой стимуляции диуреза, гиперкалиемия.

У детей старшего возраста острый типичный приступ БА сопровождается доминированием спазма мускулатуры бронхов. Для купирования легкого приступа БА используют бронхоспазмолитики, назначая их в виде ингаляций или внутрь. Обструкция бронхов в этом случае может быть устранена применением агонистов адренергических рецепторов (табл. 167).

Предпочтение следует отдавать селективным P_2 -адреномиметикам, которые являются бронходилататорами, избирательно воздействующими на P_2 -адренорецепторы (табл. 168). Наиболее выраженное избирательное влияние на P_2 -адренорецепторы оказывают сальбутамол и беротек.

Оказывая выраженное бронхоспазмолитическое действие, эта группа препаратов не вызывает каких-либо выраженных побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако не следует назначать

Результаты активации трех типов адrenoрецепторов

Физиологические или патофизиологические проявления	Типы адrenoрецепторов		
	альфа	бета-1	бета-2
Гиперемия и отек слизистой оболочки	Уменьшение	0	0
Состояние гладких мышц	Сокращение	0	Расслабление бронхов
Освобождение эндогенных спазмогенов	Увеличение	0	Снижение
Мукоцилиарный клиренс	0	0	Увеличение
Состояние периферических кровеносных сосудов	Сокращение	0	Расширение
Тахикардия и тенденция к аритмии	0	Усиление	0

Таблица 168

**Характеристика селективных β_2 -адреномиметиков
в сравнении с адреналином**

Препарат	Действие на адreno-рецепторы			Длительность действия	Бронхорасширяющая активность	Пути введения
	альфа	бета-1	бета-2			
Адреналин (эпинефрин)	+++	+++	++++	30—40 мин	1	в/м
Изадрин (изопроterenол, изопреналин, эуспиран, новодрин)	—	++	+++	1 ч	0,75	п/к, в/м, под язык, ингаляционно
Орципреналина сульфат (метапротеренол, алуpent, астмопент)	—	+	++	4 ч	0,5	п/к, в/м, ингаляционно, внутрь
Беротек (фенотерол)	-	+-	+++	6 ч	0,75	То же
Тербуталин (бриканил)	—	+-	++	7 ч	0,5	То же
Сальбутамол (албутерол, вентолин)	—	+-	++++	4—6 ч	0,75	То же

симпатомиметические препараты часто, поскольку бесконтрольное их применение нередко приводит к возникновению резистентности к ним, а у ряда детей — к побочным реакциям со стороны сердечно-сосудистой системы. Во избежание развития кардиотоксического эффекта аэрозоль симпатомиметических препаратов следует назначать не более 4 раз в день.

Для купирования легкого приступа БА предпочтение отдают ингаляционному использованию орципреналина (алупента, астмопента, ипрадола), сальбутамола (альбутерола, вентолина) или тербуталина.

Следует отметить, что многие исследователи считают, что увеличение ежедневной дозы или ежедневное использование β -адреномиметиков является сигналом неадекватной терапии и ухудшения состояния больного.

Достаточно эффективны при легком приступе БА у детей эуфиллин и эфедрин. Назначение эуфиллина в разовой дозе 6 мг на 1 кг массы тела и эфедрина из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела изолированно или в сочетании внутрь либо в виде ингаляции позволяет купировать приступ затрудненного дыхания. Эффективными могут быть и комбинированное применение бронхоспазмолитических препаратов (солутана, антастмана, теофедрина), однако их назначение следует проводить с учетом переносимости каждого входящего в состав аппарата лекарственного соединения. В случаях легкого приступа БА обратное развитие обструкции может быть достигнуто назначением бронхолитина, в состав которого входят эфедрин и отхаркивающие средства.

При средней тяжести приступа БА у детей лечение начинают с назначения симпатомиметических препаратов либо препаратов метилксантинового ряда или комбинированных бронхоспазмолитиков, используя ингаляционный или энтеральный путь введения. В случае неэффективности указанных средств бронхиальная проходимость может быть восстановлена подкожным введением адреналина изолированно или в сочетании с эфедрином. Адреналин назначают в дозе 0,01 мг на 1 кг массы тела в виде 0,1%-го раствора, эфедрин вводят по 0,5—0,75 мг на 1 кг массы тела в виде 1%-го раствора. При средней тяжести приступа эффективен орципреналина сульфат (алупент, астмопент). Введение этих препаратов обычно позволяет купировать острые проявления бронхоспазма через 10—15 мин; после купирования приступа БА таким больным целесообразно проводить лечение бронхоспазмолитиками внутрь в течение 5—7 дней для достижения ремиссии болезни; можно применять эуфиллин, эфедрин, комбинированные бронхоспазмолитические препараты.

Лечение тяжелого приступа БА начинают с назначения аэрозолей β_2 -адреномиметиков (сальбутамола, беротека). Если это лечение неэффективно, то следует ввести 0,5%-й раствор сальбутамола в дозе 0,03 мл на 1 кг массы тела в 4 мл изотонического раствора натрия хлорида.

В случаях нарастания дыхательной недостаточности вводят внутривенно струйно преднизолон из расчета 2 мг на 1 кг массы тела (либо гидрокортизон из расчета 5 мг на 1 кг массы тела или солумедрол по 2 мг на 1 кг). Вместо преднизолона и гидрокортизона с успехом можно использовать метилпреднизолон или дексазон. Одновременно про-

водят оксигенотерапию (увлажненный кислород интраназально в объеме 3 л/мин).

При отсутствии эффекта от применения указанных средств больному внутривенно капельно вводят 2,4%-й раствор эуфиллина в дозе 4—6,5 мг на 1 кг массы тела в 200—300 мл изотонического раствора хлорида натрия. Количество вводимого эуфиллина зависит от состояния больного, сопутствующей патологии, а также от того, получал ли больной лечение препаратами метилксантинового ряда до назначения инфузионной терапии. Детям с обострением БА, протекающей на фоне ОРВИ, воспалительных заболеваний печени и почек и в случаях, когда больным до начала инфузионной терапии уже проводилось лечение препаратами теофиллинового ряда, следует осторожно назначать высокие дозы эуфиллина из-за возможности развития интоксикации теофиллином.

При недостаточной эффективности от проводимой терапии рекомендуется применять 0,1%-й раствор адреналина подкожно по 0,01 мг на 1 кг массы тела. Препарат можно вводить 3 раза с интервалом 20—30 мин.

Улучшение дренажной функции бронхов достигается назначением муколитических препаратов. С этой целью рекомендуется применять ацетилцистеин.

После устранения острых проявлений тяжелого приступа БА следует продолжить терапию бронхоспазмолитиками, муколитическими препаратами, назначая их внутрь, до полного купирования обструктивного синдрома.

Примерный алгоритм применения лекарственных средств в приступном периоде бронхиальной астмы у детей представлен на рисунке 122.

Более сложной задачей является выведение детей из астматического статуса. Возникновение астматического статуса чаще всего является следствием наложения острых воспалительных заболеваний респираторного тракта или экспозиции к аллергену, к которому у больного ранее отмечался высокий уровень сенсибилизации. Врачебная тактика при купировании астматического состояния зависит от его стадии.

При 1 стадии астматического статуса, характеризующегося клинической картиной некупирующегося затянувшегося приступа БА, необходимо:

- 1) отменить временно адреналин и эфедрин, поскольку у больных резко снижена чувствительность бронхов к адреналину и некоторым другим адренергическим препаратам;

- 2) обязательно применить увлажненный кислород. При этом используют «усы», воронку, но не кислородную палатку с водным туманом;

- 3) провести регидратацию, можно энтерально (общий объем жидкости примерно в 1,5 раза выше, чем суточные возрастные потребности);

- 4) назначить селективные P_2 -адреномиметики в виде ингаляций: салбутамол, орципреналина сульфат (алупент, астмопент) и др. При неэффективности ингаляций перечисленные препараты следует ввести внутривенно. Для этого используют изадрин (изопротерснол, новодрин). Первоначальная доза для внутривенного капельного введения составляет 0,05—0,1 мкг на 1 кг в 1 мин. В дальнейшем каждые 15—20 мин дозу изадрина увеличивают в 2 раза до 0,8 мкг на 1 кг в 1 мин. После этого

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ

Сбор краткого анамнеза, физикальное обследование, спирометрия, определение общего анализа и газового состава крови, гематокрита

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- Оксигенотерапия через маску.
- Ингаляция β_2 -агонистов короткого действия по 1–2 дозе через спейсер или небулайзер каждые 20 минут в течение часа

ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА СИМПТОМОВ

(PEF, SaO_2)

ЕСТЬ УЛУЧШЕНИЕ

НЕТ УЛУЧШЕНИЯ

- Продолжать применение ингаляционных β_2 -адреномиметиков 3–4 раза в сутки в течение 1–2 дней

- Оксигенотерапия
- β_2 -агонисты парентерально (п/к, в/м) или через спейсер/небулайзер
- Добавить ипротропиум бромид через спейсер/небулайзер
- Введение зуфиллина в/в капельно, 1 мг/кг/ч
- Адреналин п/к, в/м
- Кортикостероиды парентерально каждые 6 ч

ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА СИМПТОМОВ

ЕСТЬ УЛУЧШЕНИЕ

НЕТ УЛУЧШЕНИЯ

- Продолжить прием β_2 -агонистов, пролонгированных метилксантинов
- После ликвидации острых явлений — базисная терапия

Направить больного в отделение интенсивной терапии

- Оксигенотерапия
- Кортикостероиды внутрь
- В/венное введение зуфиллина, 1 мг/кг/ч
- Симптоматическое лечение
- Возможна ИВЛ, лечебная бронхоскопия

ЕСТЬ УЛУЧШЕНИЕ

- Продолжить парентеральное введение кортикостероидов в течение нескольких дней с постепенной отменой и переходом на ИКС, добавить пролонгированные метилксантины

Рис. 122. Примерный алгоритм применения лекарственных средств в приступном периоде бронхиальной астмы у детей

дозу увеличивают до 0,2—0,4 мкг на 1 кг в 1 мин. Повышение дозы прекращают, если появляется аритмия, частота сердечных сокращений превышает 200 в 1 мин и Pa_{co_2} снижается до 55 мм рт. ст.;

5) начинать или продолжать эуфиллинотерапию. Доза насыщения составляет 5—6 мг на 1 кг массы тела. Если дозу насыщения ребенок получил, то эуфиллин назначают внутривенно капельно в дозе 0,6—1 мг на 1 кг в час. Необходимо помнить, что токсический эффект эуфиллина возникает при его концентрации в крови более 20 мг/л, поэтому целесообразно при постоянном его вливании определять концентрацию препарата в крови каждые 12 ч.

В настоящее время подчеркивают, что на фоне терапии эуфиллином может увеличиться чувствительность P_2 -адренорецепторов к симпатомиметикам (особенно селективным). Это происходит за счет того, что одним из эффектов теофиллина является ингибирование фосфодиэстеразы, а значит, увеличение в клетке уровня цАМФ. В то же время теофиллин блокирует аденозиновые рецепторы, снижая чувствительность к анафилактическим метаболитам — аденозину и ШТ-альфа, уменьшает его концентрацию в крови, улучшает контрактильную способность мышц диафрагмы и альвеолярную вентиляцию. Поэтому подкожное введение тербуталина в дозе 0,01 мг на 1 кг массы тела (максимальная разовая доза — 0,25 мг) или применение в аэрозоле на фоне эуфиллинотерапии может оказаться эффективным.

В случае технических трудностей при налаживании трансфузии эуфиллина в периферические вены производится катетеризация подключичной вены. Суточная доза эуфиллина не должна превышать 24 мг на 1 кг;

6) при быстром нарастании проявлений дыхательной недостаточности ввести в сочетании с эуфиллином внутривенно струйно гидрокортизон или преднизолон. Преднизолон вводят в дозе 2 мг на 1 кг, а затем 3 мг на 1 кг в сутки, разделяя его на 3 дозы;

7) в случае невосприимчивости к другим препаратам показано применение антихолинэргических средств. Рекомендуются использовать аэрозоль М-холинолитиков (например атровент).

При наличии признаков сердечно-сосудистой недостаточности внутривенно вводят коргликон. Детям с проявлением астматического статуса проводится также лечение муколитиками (ацетилцистеином и др.).

Применение комплекса указанных терапевтических мероприятий у многих детей дает возможность восстановить дренажную функцию бронхов, чувствительность P_2 -адренорецепторов к бронхоспазмолитикам симпатомиметического ряда и вывести больных из астматического состояния. В случае отсутствия эффекта от внутривенного введения эуфиллина и глюкокортикостероидов детям назначают преднизолон внутрь в дозе 1 мг на 1 кг массы тела в сутки в 4 приема. После купирования приступа астмы суточную дозу глюкокортикостероидов можно уменьшить наполовину, и в течение последующих 7—10 дней их постепенно отменяют на фоне активной терапии бронхоспазмолитиками.

Интенсивную терапию во II стадии астматического статуса, характеризующегося наличием выраженной дыхательной недостаточности с развитием синдрома «молчания в легких», следует проводить, по воз-

возможности, в реанимационном отделении. Она включает инфузионную терапию эуфиллином, преднизолон до 3—5 мг на 1 кг в сутки, при этом до 2 мг на 1 кг массы тела в сутки назначают внутрь, а остальную часть — внутривенно. Одновременно осуществляют посиндромную терапию, направленную на коррекцию нарушений функций жизненно важных органов и систем.

Для выведения из астматического статуса III стадии, характеризующейся развитием асфиксического синдрома, больных переводят на искусственную вентиляцию легких. На фоне этого проводят инфузионную терапию, направленную на поддержание центральной гемодинамики и восстановление бронхиальной проходимости. Она включает преднизолон в дозе 6—10 мг на 1 кг массы тела в сутки, эуфиллин, изотонический раствор хлорида натрия, 5%-й раствор глюкозы, гемодез. Одновременно корректируют показатели нарушенного соотношения кислот и оснований, а также патологические сдвиги в функционировании других органов и систем.

После выведения из астматического состояния II и III стадии больным в течение 1,5—2 недель проводят параллельно лечение глюкокортикостероидами. Во избежание развития синдрома отмены глюкокортикостероидов детям, больным БА, помогает назначение интала, стимуляторов синтеза глюкокортикостероидов (кальция пантотенат, витамина B₆, глицирама), индуктотерапия на область надпочечников.

При недостаточной эффективности медикаментозной терапии у некоторых детей с астматическим статусом удается достичь улучшения проведением гемосорбции или плазмафереза.

После устранения обострения детям, больным БА, проводят противорецидивное лечение, направленное на достижение устойчивой ремиссии. Терапевтический алгоритм длительного противорецидивного лечения определяется степенью тяжести заболевания (*рис. 123*).

Более детально этапы длительного лечения детей, больных БА, в зависимости от степени тяжести, представлены в таблице 169.

Наиболее эффективными с этой целью являются мембраностабилизирующие препараты (интал, задитен, димефосфон, ксидифон), предупреждающие высвобождение тучными клетками и базофилами медиаторов аллергического воспаления. Показанием для их назначения считают частые приступы БА.

Кромолин-натрий (интал, ломудал, динарий хромогликат) применяют с помощью специального турбоингалятора (спинхалера), прилагаемого к препарату, каждые 4—6 ч (1 капсула содержит 20 мг). При наличии неустойчивого состояния по БА интал назначают в виде ингаляций от 2 до 4 капсул в день в течение 3—9 и более месяцев. Лечение инталом позволяет достичь ремиссии болезни у 75% больных.

Клинический эффект можно оценивать не ранее чем через 4 недели, но наиболее отчетливо он проявляется через 6 недель. Длительность лечения может составлять 4—6 месяцев. Интал неэффективен для купирования приступа БА. Наиболее эффективен препарат при atopической БА с аэрозольным поступлением аллергена. В случаях заболевания БА,

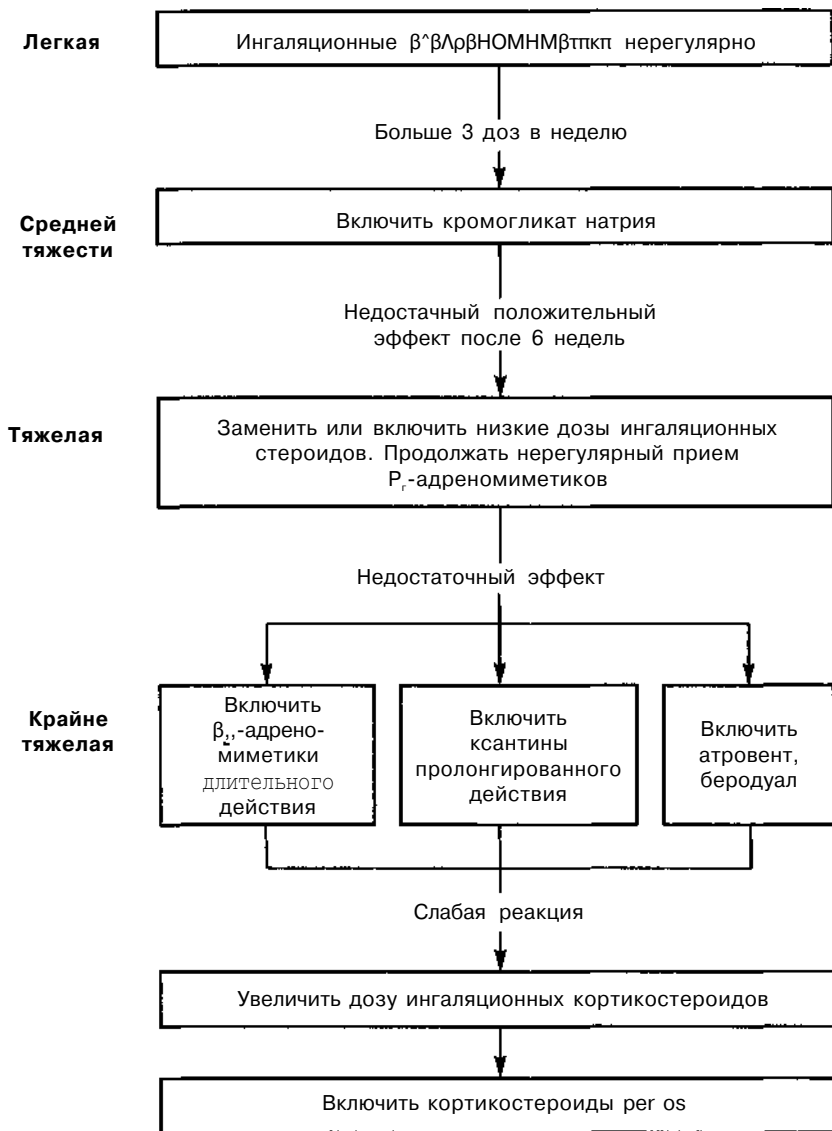


Рис. 123. Терапевтический алгоритм при бронхиальной астме

обусловленной бытовой сенсibilизацией, назначение интала предотвращает развитие ночных приступов затрудненного дыхания. У детей с БА, вызванной пылевой сенсibilизацией, лечение инталом предупреждает возникновение приступов удушья в период цветения причиннозначимых растений. Назначение интала в виде курсового лечения

Схема длительного лечения бронхиальной астмы у детей в зависимости от степени тяжести

Терапевтическая тактика	1 степень (легкая)	II степень (среднетяжелая)	III степень (тяжелая)
Ингаляционные краткодействующие β_2 -адреномиметики (беротек, фенотерол, сальбутамол, астмопент)	Эпизодически, при обострении, не более 3 раз в неделю, а также перед возможным контактом с аллергеном	По требованию, но не более 3—4 доз в течение дня	По требованию, но не более 5—4 доз в течение дня
Пероральные β_2 -адреномиметики кратко- или длительнодействующие		Вольмакс (по 4 мг 2 раза в сутки), тербуталин или бриканил (по 2,5 мг 2—3 раза в сутки), сальматерол, форматерол	Как при II степени
Кромогликат натрия (интал, ломудал, кромолин, налкром)	Перед контактом с аллергеном или перед физической нагрузкой	Ежедневно по 2—4 капсулы	
Кортикостероиды	—	Ингаляционные (бекломет, беклометазон дипропионат, беклокорт, будесонид, ингакорт) по 50—100 мг 2—4 раза в сутки ежедневно	Ингаляционные (беклокорт и др.) по 50—100 мг 2—4 раза в сутки (в исключительных случаях перрально 1 раз в сутки через день или ежедневно)
Бронходилататоры пролонгированного действия	—	Теопэк, теолонг, ретафил, теотард, унифил, эуфилонг, теодур-24, дилатран, теofilлин 300, 500 пролонгатум и др.	Как при II степени
Ингаляционные антихолинергические средства или комбинированные препараты	—	Возможно применение атровента, беродуала по 1—2 ингаляции 3 раза в сутки	Обязательное применение атровента, беродуала, дуовента по 1—2 ингаляции 3 раза в сутки

предотвращает также возникновение приступа БА на физическую нагрузку. Не назначают препарат при влажной астме.

Если у больного в ответ на первые ингаляции возникает легкий бронхоспазм, то ее предваряют ингаляцией селективных β_2 -агонистов. Побочные эффекты редки (головная боль, головокружение, кашель, заложенность носа и вазомоторный ринит, тошнота, рвота, сухость во рту, слезотечение, увеличение слюнных желез, кожная сыпь и отек Квинке, нефротический синдром, миалгия, гранулематоз легких). Противопоказан препарат при плохой переносимости. На фоне инталотерапии проводят специфическую десенсибилизацию (во внеприступном периоде), снижают дозу гормонов при стероидозависимости БА. Четырехпроцентный раствор интала для применения при рините и конъюнктивите имеет название назакром и оптикром.

Аналогичный инталу эффект достигается при назначении внутрь задитена (кетотифена) из расчета 0,025 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день в течение 3–6 месяцев. Превентивное действие этого препарата проявляется через 3–4 недели от начала лечения. Использование задитена позволяет достичь ремиссии БА у детей раннего возраста. Задитен эффективен при поливалентной аллергии, особенно пищевой, а также при астме физического усилия. Эффект наступает не сразу, а через несколько дней. При сочетании БА и атопического дерматита терапия задитеном приводит к обратному развитию аллергического процесса на коже.

Задитен (кетотифен) блокирует кальциевые каналы тучных клеток и тормозит выделение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии и др. Кроме того, он обладает и H1-гистаминоблокирующим эффектом, сохраняющимся, в отличие от других антигистаминных препаратов, при длительном применении (1–3 мес). Терапевтическая концентрация препарата в крови (1–2 мг/л) сохраняется в течение 12 ч после его приема внутрь. Побочные эффекты: сонливость, возможна тромбоцитопения.

У детей, больных БА, превентивный эффект может быть получен при лечении димефосфоном и ксидифоном. Эти препараты стабилизируют мембраны иммунокомпетентных клеток, тормозят синтез и высвобождение лейкотриенов, способствуют снижению уровня IgE в плазме крови за счет увеличения количества Т-супрессоров. Димефосфон назначают в виде 15%-го раствора по 10–15 мл (75–100 мг на 1 кг массы тела) 3 раза в день, ксидифон — в виде 2%-го раствора по 10–15 мл 3 раза в день. Продолжительность курса лечения этими препаратами составляет 1 месяц.

Ремиссия при БА может быть достигнута в результате лечения гистаглобулином. Этот препарат обладает способностью снижать чувствительность тканей организма к гистамину за счет повышения гистаминопектической способности белков плазмы крови. Не исключена опосредованность фармакотерапевтического эффекта препарата через воздействие гамма-глобулина, входящего в его состав. Назначение гистаглобулина детям в межприступном периоде БА после санации очагов хронической инфекции позволяет достичь ремиссии болезни или улучшения ее

течения в 60—70% случаев. Курс лечения этим препаратом состоит из 5 подкожных инъекций в дозе 1—2 мл с интервалом 3—4 дня. Кроме благоприятного влияния на течение основного заболевания гистоглобулин в значительной степени способствует уменьшению проявлений сопутствующего аллергического риносинусита. Сходный с гистоглобулином терапевтический эффект проявляет аллерглобулин, который назначают по 5 мл внутримышечно 5 раз с интервалом между инъекциями 2 недели, и отечественный противоаллергический иммуноглобулин, курс лечения которого состоит из 5 внутримышечных введений в дозе 1—2 мл каждые 4 дня.

У детей с частыми, возникающими 2—3 раза в неделю или ежедневными приступами БА, улучшению состояния и прекращению приступов затрудненного дыхания может способствовать сочетанное применение в течение 2—3 недель эуфиллина и P_2 -агонистов (сальбутамола, беротека) или эуфиллина, β_2 -агонистов и холинолитиков (чаще всего — эуфиллина и беродуала).

В последние годы показана возможность использования с противорецидивной целью при БА лекарственных форм бронхоспазмолитиков с медленным механизмом их высвобождения. К ним относятся пролонгированные лекарственные формы [5_2 -агонистов (сальбутамол, содержащий препарат вомакс) и теофиллина (теопек, дурафиллин, теотард)]. Опыт свидетельствует, что назначение этих препаратов детям с неустойчивым по БА состоянием позволит достичь стойкой ремиссии болезни. Назначение этих препаратов предупреждает возникновение ночных приступов затрудненного дыхания.

При выявлении признаков иммунологической недостаточности влечении БА у детей можно использовать иммуномодулирующие препараты. Применение тималина при атопической и тактивина и диуцифона при инфекционно-аллергической и смешанной формах БА у ряда больных вызывает урежение и более легкое течение приступа затрудненного дыхания, уменьшение признаков недостаточности Т-системы иммунитета, однако достигаемый эффект в большинстве случаев непродолжителен. При длительном применении эти препараты не оказывают существенного влияния на течение БА.

Уменьшению частоты приступов БА и более легкому их течению у ряда больных способствуют такие немедикаментозные методы лечения, как иглорефлексотерапия, электроакупунктура, лазеротерапия.

При неэффективности отмеченных выше методов лечения у детей с частыми и тяжелыми приступами БА продолжительная ремиссия болезни может быть достигнута длительным применением аэрозолей глюкокортикостероидов (бекотида, беклата). В таких случаях их включают в лечение после купирования очередного приступа БА.

Аэрозоль беклометазон дипропионата (бекотид) назначают по 50—100 мкг (1—2 вдоха) 3—4 раза в день. Бекотид — местнодействующий кортикостероид. Длительность лечения — 1—2 месяца, а при необходимости — и более. Отрицательным эффектом являются инфекции дыхательных путей, прежде всего — грибковые, и угнетение глюкокортико-

идной функции надпочечников ребенка. Полоскание рта после каждой ингаляции уменьшает частоту молочницы и кандидоза дыхательных путей. Дисбактериоз кишечника увеличивает частоту молочницы, а поэтому месячные курсы 2 раза в год бифидум-препаратов также уменьшают частоту кандидоза при постоянном приеме гормонов. Считают, что 7,5 мг парентерально вводимого преднизолона оказывают такой же местный эффект, как 400 мкг (8 ингаляционных доз) бекламетазона.

В период ремиссии БА при выявлении ведущей роли в ее развитии аллергенов домашней пыли, бытовых клещей, пылевых и бактериальных аллергенов детям с этим заболеванием проводится специфическая иммунотерапия. В основе наблюдаемого под влиянием специфической иммунотерапии неинфекционными аллергенами терапевтического эффекта лежит активация синтеза блокирующих антител и повышение функциональной активности клеточного иммунитета. Специфическую иммунотерапию при БА проводят в течение 3—4 лет. При atopической форме БА специфическая иммунотерапия эффективна у 80—85% детей, при инфекционно-аллергической — у 60—80%.

Важным звеном в системе поэтапного лечения детей, больных БА, является восстановительная терапия, имеющая целью закрепление благоприятных сдвигов в течении болезни. Это достигается проведением оздоровительного режима, диетотерапии, занятием физической культурой и применением физиотерапевтических методов.

На этапе санаторного лечения важно соблюдать надлежащий диетический режим, предусматривающий исключение причиннозначимых и обильных пищевых аллергенов с дополнительной коррекцией пищевого режима **в случае выявления сопутствующих нарушений пищеварительного канала, использование физических и климатических факторов.** В условиях санатория больным БА можно начать или продолжить специфическую иммунотерапию.

Реабилитационные мероприятия детям, больным БА, следует продолжать и в условиях детской поликлиники при участии участкового педиатра, аллерголога, отоларинголога, физиотерапевта и врача восстановительного отделения. Родители больного ребенка должны быть информированы о необходимости соблюдения надлежащего санитарно-гигиенического режима в месте проживания больного ребенка. Выполнение этого режима предусматривает снижение уровня экспозиции к бытовым аллергенам, проведение направленных на уменьшение популяции клещей, домашней пыли, акарицидных мероприятий (уборка помещения с применением пылесоса, регулярная смена постельного белья, проветривание постельных принадлежностей на открытом воздухе), устранение из жилых помещений избыточной влажности, способствующей росту плесневых грибов, удаление из жилища животных, птиц, аквариума.

Ребенку, больному БА, назначают диетический режим, исключающий употребление причиннозначимых и обладающих высоким сенсibilизирующим потенциалом пищевых продуктов. В случаях БА, связанных с медикаментозной аллергией, следует исключить назначение лекарственных препаратов, на которые ранее отмечено возникновение

обострения БА или других побочных реакций. При «аспириновой» БА исключению подлежат все неспецифические противовоспалительные лекарственные средства.

Для предупреждения повторного приступа БА существенное значение имеет прекращение курения взрослых, детей и подростков, поскольку в настоящее время доказана усугубляющая роль табачного дыма в развитии гиперреактивности бронхов. Дети, больные БА, должны регулярно заниматься физкультурой, благоприятное влияние на течение болезни могут оказывать и закаливающие процедуры. Продолжительные и регулярные занятия лечебной физкультурой при постепенном повышении физической нагрузки способствуют повышению физической работоспособности, снижению частоты бронхоспазма на физическую нагрузку, уменьшению проявлений астенизации и частоты интеркуррентных ОРВИ, достижению устойчивой ремиссии БА.

Важным звеном в системе мероприятий медицинской реабилитации детей, больных БА, в амбулаторных условиях являются методы, направленные на санацию очагов хронической инфекции и устранение нарушений пищеварительного канала. Проведение таких терапевтических мероприятий способствует улучшению барьерной функции полостных органов, что в значительной степени способствует повышению уровня сенсibilизации к экзогенным аллергенам. Клинические наблюдения свидетельствуют о возможности повышения эффективности проводимого при БА у детей лечения за счет психотерапии.

У детей старшего возраста существенное значение приобретает и направление профессиональной ориентации. Детям, больным БА, нецелесообразно избирать профессии, связанные впоследствии с химическим производством и постоянным контактом с химическими соединениями. Нежелателен и круг профессиональной деятельности, связанной с постоянным контактом с животными, работой в сыром помещении. Устранение этих факторов является мерой профилактики последующих обострений БА.

Соответствующая организация лечения и реабилитации детей, больных БА, позволит достичь обратного развития болезни с достижением в последующем стойкой длительной ремиссии болезни.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Всякая извращенная с отклонениями от нормы реакция на пищевые продукты называется пищевой непереносимостью. Непереносимость пищи в виде различных синдромов — от легких кожных и желудочно-кишечных проявлений до внезапной смерти — известна очень давно и относилась к группе идиосинкразии. С введением в клиническую практику концепции аллергии она была привлечена для объяснения патогенеза пищевой непереносимости. Следует указать, что ни в одной другой про-

блеме практической аллергологии концепция аллергии не приобрела такой популярности среди врачей, как в проблеме пищевой непереносимости.

Пищевая аллергия, являясь первой по времени развития сенсибилизацией, играет огромную роль в формировании и последующем развитии всех аллергических заболеваний у детей. С ней связано большинство кожных, респираторных и гастроинтестинальных проявлений аллергии. Она может быть причиной острых состояний, таких как анафилактический шок, тяжелые формы бронхиальной обструкции, аллергические васкулиты, а также может поддерживать хронические и рецидивирующие поражения ВЛОР-органах, желудочно-кишечном тракте, почках, нервной и сердечно-сосудистой системах.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Статистические данные о распространении пищевой аллергии очень разноречивы, с колебаниями от 1 до 40% всех больных аллергическими заболеваниями. Частота пищевой аллергии у детей составляет 10—40%. Возникновение ее зависит от генетической предрасположенности к развитию аллергических реакций и заболеваний улич — носителей антигенов HLA-A1, B8 и Dw3, от поступления антител в организм плода во внутриутробном периоде и в организм ребенка через женское молоко, продолжительности естественного вскармливания, природы пищевого аллергена, его дозы, частоты введения, от возраста ребенка при первом контакте с аллергеном, повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, снижения местного иммунитета кишечника, изменения состава кишечной микрофлоры.

ЭТИОЛОГИЯ. Этиологическими факторами пищевой аллергии являются аллергены, содержащиеся в пищевых продуктах. Обычно ими являются белки (гл и ко л роте иды с молекулярной массой от 18 000 до 40 000), реже полипептиды, гаптены, которые образуются при соединении белковой молекулы с небелковыми компонентами пищи.

В этиологическом спектре пищевых аллергенов ведущую роль играет сенсибилизация к антигенам коровьего молока, выявленная у 90% обследованных детей. Аллергия к коровьему молоку обычно развивается у детей первого года жизни, как правило, после перевода ребенка на искусственное вскармливание молочными смесями. Коровье молоко содержит более 20 различных белков, потенциально вызывающих развитие пищевой аллергии.

Наиболее часто специфические IgE-антитела выявляются к казеину — 78% (по данным РАСТ), β-лактоглобулину — 84%, лактоальбумину — 86% (по данным РПГД). Ингредиенты коровьего молока (казеин, лактоза, сыворотка) могут присутствовать во многих промышленных пищевых продуктах.

Высоким сенсибилизирующим потенциалом обладают белки яйца. Степень чувствительности детей к этим белкам очень высока (87%). Аллергенами яйца являются овомукоид, овальбумин, кональбумин и

лизозим. Наиболее активен овомукоид. Являясь ингибитором трипсина, он способен длительно сохранять свои антигенные свойства в кишечнике. Аллергенные свойства желтка выражены в меньшей степени, чем свойства белка.

К. наиболее распространенным и сильным аллергенам относят белки рыб. У 99% детей с пищевой аллергией наблюдались аллергические реакции на рыбу. Особенностью антигенных компонентов белков рыбы является то, что большинство из них не разрушаются при кулинарной обработке. Среди антигенов рыбы наивысшей сенсибилизирующей активностью обладают протеины паральбумина саркоплазмы, особенно М-паральбумин. Возможны реакции на икру, креветки, раков, омаров, устриц и других моллюсков. У некоторых больных (10%) наблюдается непереносимость определенных сортов рыбы. В ряде случаев выявляются реакции на морскую или речную рыбу. Отмечено, что степень сенсибилизации организма к аллергенам рыбы с возрастом не уменьшается и сохраняется у взрослых.

Из злаковых культур наиболее аллергенными являются рожь и пшеница. Аллергические реакции вызывают белки злаков — глютен, содержащийся в пшенице и ржи, гордеин — в ячмене, авенин — в овсе. Солод, получаемый из ячменя, также содержит глютен. Злаки могут быть причиной как истинной пищевой аллергии, так и целиакии (глютеновой энтеропатии).

К выраженным аллергенам относятся различные овощи, фрукты и ягоды, из розоцветных — земляника, клубника, малина, абрикосы, вишня, айва, из цитрусовых — апельсины, лимоны, мандарины, из пасленовых — томаты, из зонтичных — сельдерей и морковь.

На основании клинических наблюдений можно выделить в зависимости от степени аллергизирующей активности три группы пищевых веществ:

1. Пищевые продукты с высокой аллергизирующей активностью. К ним относятся коровье молоко, рыба, яйца, цитрусовые, орехи, мед, грибы, куриное мясо, клубника, малина, земляника, ананасы, дыня, хурма, гранаты, черная смородина, ежевика, шоколад, кофе, какао, горчица, томаты, морковь, свекла, сельдерей, пшеница, рожь, виноград.

2. Пищевые продукты со средней степенью аллергизирующей активности — персики, абрикосы, красная смородина, клюква, рис, кукуруза, гречиха, перец зеленый, картофель, горох, свинина, мясо индейки и кролика.

3. Пищевые продукты со слабой аллергизирующей активностью — кабачки, патиссоны, репа, тыква (светлых тонов), кисло-сладкие яблоки (антоновка, семиренок, белый налив), бананы, миндаль, белая смородина, крыжовник, чернослив, слива, арбуз, салат, конина, баранина.

Иногда аллергические реакции вызывает не сам пищевой продукт, а различные пищевые добавки: красители, ароматизаторы, антикоагулянты, эмульгаторы или консервирующие средства. Например, ароматические добавки бывают в жевательной резинке, фруктах, глазури, молочных десертах, леденцах, сосисках, сиропах.

Ухудшение состояния у некоторых детей наблюдается при употреблении продуктов, содержащих краситель таргразин (вещество, придающее продукту желтую окраску). Многие фрукты (бананы, яблоки, груши, апельсины, томаты) собирают задолго до их созревания и обрабатывают этиленом — нефтепродуктом, ускоряющим созревание. Серные добавки (мегабисульфит) применяют для сохранения различных продуктов и напитков, лекарств; однонатриевый глютамат-ароматизатор используют во многих фасованных продуктах.

Аллергические реакции у детей могут вызывать дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *Alternaria*, *Aspeigillus*. Чтобы избежать попадания в пищу дрожжевого грибка, следует исключить из нее определенные сорта сыров, приправы, уксус, витаминизированное молоко, кефир, молочные напитки с добавлением солода, йогурты, хлеб из пшеницы, ржи, крекеры, кислую капусту, томатный соус, сухофрукты, пивные дрожжи, колбасу, ветчину к завтраку, а также лекарственные средства — витамины группы В, поливитаминные добавки с витамином В, антибиотики из культуры плесени (пенициллин), линкомицин, тетрациклин.

У большинства детей с пищевой аллергией определяется сенсibilизация не только к пищевым, но и другим аллергенам, поэтому в последнее время большое значение придается развитию перекрестных реакций между пищевыми и непищевыми аллергенами. Знание возможных вариантов перекрестных реакций помогает правильно составить элиминационные диеты и тем самым избежать аллергических реакций.

ПАТОГЕНЕЗ. Основу патогенеза пищевой аллергии составляет аллергически измененная реактивность, развивающаяся в результате сенсibilизации организма к пищевым аллергенам, при которой происходит взаимодействие специфических антител или сенсibilизированных Т-лимфоцитов с составными частями пищи.

В патогенезе пищевой аллергии существенную роль играют такие факторы, как наследственная предрасположенность к развитию аллергических реакций, нарушение иммунологической толерантности к аллергенам, поступающим в желудочно-кишечный тракт, разнообразные сдвиги в системном и местном иммунитете, изменение функционального состояния органов пищеварения.

Патогенетическую основу пищевой аллергии в большинстве случаев составляет сочетание различных типов иммунологических реакций. В развитии патологического процесса могут принимать участие IgE-опосредованные и иммунокомплексные реакции, а также гиперчувствительность замедленного типа.

У большинства (80%) детей с пищевой аллергией ведущую роль играют аллергические реакции немедленного типа с участием IgE-антител. Роль иммунокомплексных реакций в патогенезе пищевой аллергии изучена не полностью. Чаще всего повышенные уровни ЦИК выявляются у детей с тяжелым, непрерывно рецидивирующим воспалительным процессом на коже, а также при атопическом дерматите с проявлениями пиодермии.

Одним из важнейших условий развития пищевой аллергии является нарушение пищеварительного барьера. Разнообразные нарушения органов пищеварения, сопровождающиеся снижением полостного, мембранного и внутриклеточного гидролиза пищевых веществ, приводят к скоплению большого количества негидролизированных пищевых субстанций в желудочно-кишечном тракте, повреждению слизистой оболочки кишечника, угнетению синтеза IgA и повышенной проницаемости эпителия кишечника, что способствует проникновению антигенов в кровоток.

Проникнув в кровь, пищевые антигены могут вызывать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Установлено, что характер иммунного ответа зависит от природы антигена, его дозы, частоты поступления в организм, путей контакта антигена с лимфоидной тканью, и главным образом — от особенностей иммунологической реактивности организма, в значительной мере генетически предопределенной.

Антигены, проникая в основном через слизистую кишечника, вызывают сенсibilизацию с накоплением IgE-антител на тучных клетках самого кишечника и отдаленных органов и тканей, главным образом кожи и респираторного аппарата. Считается, что, помимо образования IgE, пищевые антигены стимулируют образование и других трех классов иммуноглобулинов. При повторной экспозиции с антигеном образуются иммунные комплексы IgG-антиген и развивается аллергическая реакция немедленного типа местно — в желудочно-кишечном тракте, отдаленно — на коже, в респираторном аппарате или в виде общей анафилаксии различной степени тяжести. Гипотетически возможны промежуточные IgG-обусловленные реакции на пищу, но абсолютных доказательств этой возможности пока не получено. То же относится к замедленному (клеточному) типу гиперчувствительности. Хотя в настоящее время хорошо известно, что часть белков пищи может проникать в кровь через кишечный барьер в «необработанном» виде и у здорового ребенка, при патологии кишечного пищеварения такая возможность, естественно, значительно возрастает. Этому способствуют дефициты пищеварительных ферментов, нарушения пристеночного пищеварения, воспалительные и дистрофические поражения кишечника, а также дисбактериозы, глистные и протозойные инвазии. В связи с этим частота неаллергической патологии желудочно-кишечного тракта у больных пищевой аллергией очень велика. Как и при других атопических заболеваниях, при пищевой аллергии, несомненно, играет определенную роль состояние нервной и эндокринной систем.

В отличие от аллергии, вызываемой ингаляционными аллергенами, при пищевой аллергии более выражена зависимость реакции от дозы аллергена. Только при очень высокой степени сенсibilизации к некоторым видам пищи (рыба, яйца, орехи) тяжелые реакции могут быть на минимальное количество аллергена. При средней и низкой степенях сенсibilизации большие могут принимать небольшие количества аллергенного продукта безболезненно. Известен так называемый эффект суммации: при сенсibilизации к нескольким пищевым продуктам каждый из них в небольших дозах может не давать реакции, если же боль-

ной съел одновременно 2—3 вида аллергенной пищи, клинические симптомы появляются.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина пищевой аллергии характеризуется выраженным полиморфизмом. У детей раннего возраста наиболее часто встречаются две основные группы симптомов: аллергические поражения кожи и желудочно-кишечные нарушения в виде диспептических расстройств и диареи. Эти проявления возникают самостоятельно либо в сочетании друг с другом.

Кожные проявления пищевой аллергии выражаются атопическим дерматитом, отеком Квинке, крапивницей, строматозом, аллергическим хейлитом, перианальным дерматитом и др.

Аллергические реакции в пищеварительной системе у детей протекают тяжелее, чем у взрослых. Это обусловлено недостаточной зрелостью функциональных механизмов, регулирующих деятельность желудочно-кишечного тракта.

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии характеризуются неспецифическими симптомами (боли в животе, колики, рвота, тошнота, анорексия, метеоризм, неустойчивый стул со слизью, запоры, сменяющиеся поносами, диарея). Эти симптомы могут наблюдаться как в сочетанном, так и в изолированном виде. Таких детей часто лечат от кишечных инфекций, повышая тем самым уровень сенсибилизации к различным лекарственным средствам.

Аллергические поражения желудочно-кишечного тракта часто сочетаются с респираторными проявлениями аллергии (астматический бронхит, бронхиальная астма). Вовлечение в патологический процесс кожи, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы объясняется прежде всего тем, что эти ткани имеют общий эмбриональный зачаток. В них располагается основная масса тучных клеток и базофилов, а также лимфоцитов, продуцирующих IgE.

Пищевая аллергия может проявляться аллергическим ринитом, аллергическим отитом, астматическим бронхитом, бронхиальной астмой. При пищевой аллергии может возникнуть одна из тяжелых форм немедленной реакции — анафилактический шок. У детей грудного возраста анафилактический шок может быть реакцией на прием коровьего молока, а у детей старшего возраста — на такие продукты, как рыба, яйца, клубника.

Пищевая аллергия может проявляться также различными расстройствами нервной (усталость, повышенная возбудимость, раздражительность, головные боли, забывчивость, депрессии) и мочевой систем (затрудненное мочеиспускание), болями в суставах и мышцах.

Диагностика пищевой аллергии осуществляется путем комплексного использования анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. На первом этапе постановки диагноза пищевой аллергии важна тщательная оценка анамнестических данных и клинической картины заболевания, на втором — проведение исследований для выявления причинно-значимого фактора пищевой аллергии.

С этой целью вначале используют простые тесты (ведение пищевого дневника, элиминационные диеты, провокационные и кожные пробы), а затем — лабораторные и инструментальные методы исследования.

Наличие аллергических реакций в анамнезе, аллергических заболеваний в роду, жидкий стул с отхождением стекловидной слизи, большое количество эозинофилов в кале, положительная динамика после приема антигистаминных средств позволяют заподозрить аллергическую энтеропатию.

Внедрение в педиатрию эзофагогастродуоденоскопии значительно повысило возможности дифференциальной диагностики пищевой аллергии. Эндоскопическое исследование слизистой оболочки пищеварительного тракта с гистологическим исследованием позволяет установить аллергический характер поражения.

Среди лабораторных методов наиболее информативными являются иммунологические тесты, такие как РАСТ, ИФА, МАСТ, выявляющие с большой долей достоверности специфические IgE-антитела к различным пищевым аллергенам. С помощью реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с эритроцитарными диагностикумами можно определять IgG-антитела к различным фракциям белка коровьего молока и злаковых культур, к общим белкам куриного яйца и сои. Для выявления сенсибилизации организма к пищевым аллергенам предложен метод торможения миграции лейкоцитов под влиянием пищевых антигенов, который отражает гиперчувствительность замедленного типа при пищевой аллергии. Диагностическая ценность данных методов очень высока и составляет 85—90%; информативность кожного тестирования пищевыми аллергенами равна лишь 45%.

Такие методы, как реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в культурах цельной крови, тест освобождения гистамина из лейкоцитов периферической крови, тест дегрануляции тучных клеток и базофилов под действием пищевых антигенов не потеряли своей актуальности в диагностике пищевой аллергии.

Таким образом, процесс диагностики истинной пищевой аллергии состоит из трех этапов:

1. Доказательство связи клинической реакции с определенными пищевыми продуктами.
2. Дифференциация от других возможных причин реакции на пищу.
3. Идентификация иммунологических механизмов реакции.

ЛЕЧЕНИЕ. Современная терапия пищевой аллергии у детей строится с учетом этиологических факторов и особенностей ее патогенетических механизмов. При этом ведущими являются элиминация причинно-значимых пищевых аллергенов с диетической коррекцией и медикаментозное лечение аллергии с использованием фармакологических средств, влияющих на различные звенья ее патогенеза. К ним относятся препараты, предупреждающие выброс биологически активных веществ из тучных клеток (превентивные средства); препараты, лик-

видирующие последствия патофизиологической фазы аллергической реакции (антигистаминные, антисеротониновые); средства, нормализующие функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта; иммуномодуляторы, предназначенные для коррекции нарушений иммунной системы.

Диетотерапия как способ лечения пищевой аллергии у детей используется с давних пор. Специализированные диеты при пищевой аллергии носят многофункциональный характер. Их применяют не только в диагностических и лечебных целях, но и для профилактики заболевания. При диетотерапии необходимы индивидуальный подход к больному, адекватная замена элиминированных продуктов равноценными по составу и калорийности, с хорошей переносимостью и усвояемостью.

Тактика назначения элиминационных (эмпирических) диет существенно зависит от периода обследования больного с пищевой аллергией. Вначале, учитывая клинические симптомы и анамнестические сведения о непереносимости тех или иных пищевых продуктов, ребенку назначают элиминационную диету. Эта диета включает в себя общепринятые элиминационные режимы (гипоаллергенные, без- и низколактозные, безмолочные, аглиадиновые рационы). В последовательной смене элиминационных диет заключается проведение поэтапной диагностики пищевой аллергии.

Из элиминационной диеты исключают продукты, обладающие высокой алергизирующей активностью (яйца, рыба, грибы, кофе, какао, шоколад, мед, цитрусовые, морковь, клубника, малина, помидоры, орехи, черная и красная смородина, ананасы, дыня и др.), а затем и выявленные причинно-значимые аллергены, экстрактивные вещества.

Построение элиминационных диет требует определенных знаний и навыков. Так, у детей первого полугодия с диспептическими явлениями (при предполагаемой лактазной недостаточности) вначале рекомендуется использование безлактозных смесей на соевой основе или гидролизатов молочного белка. Больным детям старше 6 мес жизни можно частично сохранить в диете грудное молоко и/или применить низко- и безлактозные молочные смеси: адаптированные — «Almiron», «Bebelak-FI» (Голландия), «Здраве» (Болгария) или частично адаптированные — «Алактозит-1» (Россия), «Galactomin-18» (Англия), «Cosilat» (Венгрия), «Portagen» (США) и др., гидролизаты казеина или сывороточных белков коровьего молока. При неэффективности данного рациона через 6—7 дней ребенка переводят на безмолочное питание, чтобы подтвердить или отвергнуть молочную аллергию. В качестве заменителя коровьего молока используют специализированные адаптированные смеси на основе изолята соевого белка, не содержащие молочного протеина и лактозы. К ним относятся «Фитолакт» (Россия), «Isomil», «Prosobee» (США), «Nutrisoja» (Голландия), «Ostersoja» (Англия), «Dietta-soja», «Bona-soja» (Финляндия), «Humana SL» (Германия), «Prosoyl» (Индия) и др. Представленные соевые смеси по своему химическому составу приближены к грудному молоку, обогащены витаминами и минеральными солями. В 100 мл восстановленных сме-

сей содержится 2 г белка, 3,4—3,8 г жира и 6,9—8 г углеводов. Их энергетическая ценность составляет от 68 до 73 ккал. Во всех смесях белковый компонент представлен изолятом соевого белка, обогащенным таурином, L-метионином, L-цистином — незаменимыми аминокислотами. Соевые смеси в основном различаются по углеводному компоненту. Так, в «Dietta-soja» последний представлен глюкозой, гидролизованными кукурузным и рисовым отварами, в «Humana SL» — гидролизованным кукурузным сиропом, в «Prosoyl» — декстрин-мальтозой.

Эффективность используемых соевых смесей отмечается у 80—85% детей. У них через 1—1,5 нед после полного перевода на соевую смесь наблюдается положительная клиническая динамика в виде улучшения общего состояния, аппетита, исчезновения или значительного уменьшения кожных высыпаний, зуда кожных покровов и нормализации характера стула.

При назначении соевых смесей необходимо учитывать возможность развития аллергических реакций на белки сои. По некоторым данным, сенсибилизация к соевым белкам развивается у 0,5% детей, получавших с рождения соевые смеси, и у 15% детей с кишечными проявлениями аллергии.

При непереносимости злаков следует избегать употребления в пищу сосисок, мясных консервов, колбасы, пирогов, подливок, плавленого сыра со злаковыми наполнителями, пшеничных хлопьев, проросшей пшеницы, хлеба из пшеничной муки, блинов, вафель, тортов, пирожных, вермишели, макаронных изделий, овощей с густыми мучными соусами, запеканок, пудингов, шоколадных леденцов.

В случае неэффективности эмпирических (элиминационных) диет назначают элементные диеты, являющиеся строгими индивидуальными рационами, предназначенными для детей с поливалентной пищевой аллергией. Они носят выраженный лечебный характер и применяются в условиях стационара. В составе этих диет могут быть использованы смеси синтетических аминокислот и продукты, приготовленные на основе гидролизатов белков. Аминокислотные смеси «Critcare», «Vital», «Vivonex» содержат простые углеводы (вместо глюкозы и модифицированных крахмалов), а также среднецепочечные триглицериды, быстро всасывающиеся в кишечнике. В продуктах, созданных на основе гидролизатов молочных белков, — «Nutramigen», «Pregestemil», «Alimentum» (США), «Repti-Junior» (Голландия), «Nieda» (Испания) и др., казеин и сывороточные белки расщеплены до мелких пептидов, обладающих слабыми антигенными свойствами. В их состав входят среднецепочечные триглицериды, растительные масла, полимеры глюкозы, витамины и минеральные соли. Если через 3 недели после применения этой диеты не наступает клинического улучшения, то рекомендуется более строгая диета (с учетом влияния других неблагоприятных факторов).

Положительная динамика клинических симптомов является критерием для назначения поддерживающей диеты сроком на 1,5—2 года с последующим переводом ребенка на обычную диету или на диету с частичным введением в рацион ранее исключенных продуктов.

При острых проявлениях пищевой аллергии (анафилактическом шоке, острой крапивнице, отеке Квинке) проводится обычное для этих синдромов лечение.

Для удаления аллергенного продукта необходимо промывание желудка и кишечника в зависимости от состояния больного немедленно или после выведения из шока. При острых желудочно-кишечных симптомах все препараты вводятся парентерально.

При хронических желудочно-кишечных и кожных проявлениях, если не удастся контролировать состояние больного элиминационной диетой, рекомендуется медикаментозное лечение. В последнее десятилетие отмечаются определенные успехи в производстве средств, вызывающих торможение процесса секреции медиаторов аллергии. К препаратам этой группы относятся кетотифен (задитен) и кромогликат натрия (интал, налкром).

Имеются сообщения об эффективности задитена (кетотифена), который обладает антигистаминным и стабилизирующим тучные клетки действием. Включение задитена в лечебный комплекс ребенка с пищевой аллергией приводит к улучшению общего состояния, аппетита, двигательной активности, уменьшению или исчезновению кожных высыпаний и ослаблению кожного зуда. После применения задитена в течение 3 мес положительный результат отмечен у 80—85% детей с пищевой аллергией. Отдельные клинические симптомы у некоторых больных остаются выраженными в процессе лечения, поэтому терапию в этих случаях продолжают до 6—12 мес. Как показали клинические наблюдения, длительное лечение задитеном было оправдано у детей с поливалентной аллергией и в случаях частых обострений болезни.

При назначении интала (налкрома) предпочтение отдают больным с кожными и гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, у которых не наблюдается положительного эффекта от проводимой диетотерапии и приема антигистаминных препаратов. Назначение интала обосновывается тем, что при IgE-зависимой пищевой аллергии симптомы формируются, в основном, за счет действия биологически активных медиаторов, освобождающихся из тучных клеток при реакции антиген—антитело. Интал обладает свойством блокировать освобождение этих веществ. Интал (налкром) назначают в подострый период болезни и продолжают давать в период ремиссии. Дозу препарата подбирают согласно возрасту ребенка, и она составляет 200—600 мг в сутки. Прием интала (налкрома) осуществляют за 30—60 мин до еды. Курсовое лечение составляет в среднем от 1,5 до 6 мес.

Для снятия острых проявлений пищевой аллергии применяются различные антигистаминные препараты первого и второго поколений. Из антигистаминных препаратов первого поколения наиболее эффективными являются тавегил, супрастин, фенкарол, перитол, диазолин. Димедрол и дипразин в детской практике используются реже из-за частых побочных реакций. Дозы препаратов соответствуют возрасту ребенка, а продолжительность курсового лечения составляет 7—14 дней.

Эффективность антигистаминных препаратов второго поколения (терфенадин, астемизол, зиртек, кларитин, семирекс) у детей с пищевой аллергией продолжает изучаться. Предварительные клинические наблю-

дения и исследования показали, что эти препараты высокоэффективны в остром и подостром периодах пищевой аллергии.

Одним из направлений терапии пищевой аллергии является фармакологическая коррекция нарушений иммунной системы с применением препаратов, оказывающих стимулирующее или угнетающее действие на функции клеток, участвующих в иммунном ответе. Выбор конкретного иммуномодулятора селективного действия является одним из главных условий повышения эффективности иммуномодулирующей терапии и контроля за ее проведением. Можно использовать такие иммуномодулирующие средства, как тималин, тактивин, видозен, зиксорин, аллерглобулин, сандглобулин.

Попытки проведения специфической иммунотерапии пищевыми аллергенами при пищевой аллергии пока еще не увенчались значительными успехами. Несмотря на отдельные сообщения о положительных результатах специфической иммунотерапии методом сублингвального введения причинно-значимых пищевых аллергенов, этот метод пока не нашел широкого применения.

Для улучшения процессов расщепления антигенных субстанций пищи, коррекции ферментативных и дисбиотических нарушений, наблюдающихся при пищевой аллергии, применяют ферментные препараты (фестал, дигестал, панзинорм, мексаза и др.) и эубиотики (бифидумбактерин, бактисубтил, колибактерин) под контролем исследования микробиоценоза кишечника. Эти средства назначают в острый и подострый периоды пищевой аллергии. Длительность курсового лечения ферментными препаратами не должна превышать 2—3 нед. Повторные курсы лечения эубиотиками при пищевой аллергии следует проводить с осторожностью.

ПРОГНОЗ — хороший в острых случаях при выявлении и предупреждении контакта с аллергеном. В далеко зашедших случаях прогноз менее благоприятный. Отсутствие адекватного лечения приводит к развитию таких тяжелых проявлений, как гипотрофия, гипохромная анемия, вторичный дефицит лактозы.

СЫВОРОТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ

Сывороточная болезнь — аллергическое заболевание, вызываемое введением гетерологичных или гомологичных сывороток или препаратов из них и характеризующееся преимущественно воспалительными повреждениями сосудов и соединительной ткани.

Термин «сывороточная болезнь» был предложен С. Pirquet и В. Schick в 1905 г. Экспериментальная сывороточная болезнь является моделью для изучения многих заболеваний, вызываемых иммунными комплексами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Частота сывороточной болезни зависит от вида и дозы применяемого белкового препарата, степени его очистки и широты применения. Сывороточная болезнь часто развивалась в период

применения нативных антитоксических сывороток. Так, при лечении дифтерии сывороточная болезнь отмечалась в 20—85% случаев, возрастая при повторных введениях сыворотки до 96%. При введении сывороток, очищенных путем ферментативного гидролиза, электродиализа и т.д. (по методам «Диаферм-3, «Просдис-2»), частота сывороточной болезни снизилась до 1 — 10%.

Реакции на препараты иммуноглобулинов отмечаются еще реже — в 0,036—0,06%. У грудных детей сывороточная болезнь встречается редко; с возрастом частота, интенсивность и тяжесть заболевания возрастают.

Смертность при сывороточной болезни низкая — 1 случай на 50 000—100 000 введений сыворотки. Непосредственной причиной ее, как правило, является анафилактический шок. Считают, что около 10—12% людей имеют повышенную чувствительность к белкам лошадиной сыворотки.

ЭТИОЛОГИЯ. Причиной возникновения сывороточной болезни является введение в организм человека гетерологичных или гомологичных белковых препаратов.

Гетерологичными препаратами являются антитоксические сыворотки (против столбняка, стафилококковой инфекции, яда змей), антилимфоцитарные сыворотки. Большинство сывороток готовят из крови гипериммунизированных лошадей. Белки этих сывороток и являются антигенами, вызывающими развитие сывороточной болезни. Используемые первоначально нативные лошадиные сыворотки были высокореактогенны и давали большое количество аллергических реакций. С применением различных способов очистки сывороток после удаления балластных белков их аллергенные свойства снизились. Выраженная аллергенность гетерологичных сывороток явилась важнейшей причиной замены их гомологичными белковыми препаратами (целая плазма крови или ее фракция — сывороточный альбумин, нормальный или специфический гамма-глобулин).

Аллергенность аллогенных препаратов намного ниже, чем у ксеногенных, но и они вызывают развитие сывороточной болезни и других аллергических реакций. Сенсибилизирующие свойства гамма-глобулина связаны с тем, что: 1) каждая его серия приготовлена из крови, взятой не менее чем от 1000 доноров, и, следовательно, каждый класс иммуноглобулинов представляет набор молекул, принадлежащих разным аллотипам; 2) препараты, приготовленные из ретроплацентарной крови, содержат примесь А- и В-группоспецифических антигенов крови; 3) имеется тенденция к афегаии молекул иммуноглобулинов. Агрегация молекул белка может быть причиной осложнений и при введениях плазмы крови или сывороточного альбумина. Симптомы сывороточной болезни могут развиваться и при введении некоторых лекарственных препаратов, содержащих белок животного происхождения (инсулин, АКТГ, экстракты печени).

Имеет значение способ введения сыворотки: при внутривенном введении сывороточная болезнь развивается чаще, чем при внутримышечном, но она может быть вызвана и интраназальным введением. Возможно развитие спонтанной сенсибилизации при вдыхании лошадиной перхо-

ти и других компонентов, имеющих антигенное родство с белками лошадиной сыворотки, или попадании их в организм энтеральным путем.

ПАТОГЕНЕЗ. В развитии сывороточной болезни принимают участие несколько иммунных механизмов, из которых ведущим является повреждающее действие циркулирующих иммунных комплексов. Участие нескольких иммунных механизмов связано с тем, что на введение сыворотки идет образование антител, относящихся к разным классам иммуноглобулинов. Преципитирующие антитела принимают участие в образовании иммунных комплексов, реакции приводят к включению аллергической реакции немедленного типа, что вносит свой вклад в повышение проницаемости сосудов.

Через 3—7 суток после появления антител иммунные комплексы удаляются, антиген элиминируется из организма — и больной выздоравливает. В крови продолжают циркулировать свободные антитела, титры которых постепенно снижаются. Сами антитела повреждающего действия не оказывают.

Обычно после первого введения сыворотки или гамма-глобулина сывороточная болезнь не развивается. Однако при повторных введениях создаются условия для ее возникновения.

Сывороточная болезнь может развиваться и без участия антител. Это бывает в тех случаях, когда вводятся препараты гамма-глобулина или сыворотки, в которых произошло образование комплексов за счет полимеризации молекул иммуноглобулина, особенно, если эти препараты вводят внутривенно. Агрегированные препараты, обладая не только антигенными свойствами, но и выраженной биологической активностью и антикомплементарностью, могут вызывать псевдоаллергические реакции. Неспецифическая биологическая активность препаратов иммуноглобулинов обусловлена присутствием в них витаминов, ферментов, гормонов. Часть из них, несмотря на очень низкие концентрации, может участвовать в реакциях в качестве катализаторов биологических процессов. В этих случаях сразу же происходит активация комплемента, освобождение гистамина со всеми последующими изменениями и быстрым развитием анафилактикоидных реакций.

Патологоанатомические изменения характеризуются поражением мелких сосудов внутренних органов (сердца, почек, поджелудочной железы и т.д.), напоминающим поражение при нодозном периартерите (типа фибриноидного некроза с гиалинизацией и инфильтрацией лейкоцитами), нарушением микроциркуляции (стаз, тромбозы, геморрагии). Частым проявлением сывороточной болезни бывает миокардит с диффузной интерстициальной инфильтрацией мононуклеарами, эндокардите очагами фибриноидного некроза в аортальных клапанах. Характерна гиперплазия лимфатических узлов, селезенки, где наблюдаются скопления «пенистых» макрофагов вокруг артериол (гранулематозное поражение).

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина сывороточной болезни отличается многообразием симптомов заболевания, что обусловливается различием видов и титров образующихся антител.

При первичном введении сыворотки несенсибилизированному ребенку развитию острой реакции предшествует инкубационный период продолжительностью 7—10 суток от момента инъекции.

В продромальном периоде наблюдаются гиперемия и гиперестезия кожных покровов, увеличение регионарных лимфатических узлов, небольшие высыпания вокруг места инъекции.

Острый период заболевания начинается с повышения температуры тела от субфебрильных ийфр (что наблюдается чаще) до 39—40° С. Температура повышается у 33—70% больных. Больные отмечают полиартралгию, скованность в суставах. В дальнейшем появляется сыпь, чаще всего обильная уртикарная, сильно зудящая. Сыпь может носить эритематозный характер (коре- или скарлатиноподобный), папулезный, папуловезикулярный, в редких случаях геморрагический. При появлении сыпи температура снижается. Сыпь возникает чаще всего в месте введения сыворотки, распространяясь затем по всему телу. Одновременно с возникновением сыпи усиливаются суставные проявления: болезненность, скованность движений, появляется припухлость суставов. Чаще всего поражаются коленные, локтевые, голеностопные и лучезапястные суставы. Суставные проявления при первичном введении сыворотки отмечаются у 5—20% больных, при повторном введении — у 50—60%.

Появление сыпи сопровождается расстройством гемодинамики, нередко отеками (20—25%), локализованными на лице. Вслед за регионарным лимфаденитом развивается полиаденит; лимфатические узлы увеличиваются в размере незначительно, не спаяны с кожей и между собой, мягкой консистенции, слабо болезненны при пальпации. Может отмечаться также увеличение селезенки.

При сывороточной болезни в процесс, как правило, вовлекается сердечно-сосудистая система. Больные жалуются на слабость, одышку, сердцебиение, боли в области сердца. Отмечаются снижение артериального давления, тахикардия, аускультативно — приглушенность сердечных тонов, на ЭКГ — снижение вольтажа зубцов. Нередко диагностируется миокардит, может развиваться ишемия миокарда.

При тяжелом течении заболевания в патологический процесс вовлекаются пищеварительный тракт (тошнота, рвота, диарея), почки (очаговый или диффузный гломерулонефрит), легкие (эмфизема легких), печень (гепатит). Поражения со стороны нервной системы проявляются чаще всего в виде невритов и полиневритов и очень редко — в виде менингоэнцефалитов с характерной симптоматикой.

В крови в продромальном периоде наблюдаются небольшой лейкоцитоз, низкая СОЭ, на высоте заболевания — лейкопения с относительным лимфоцитозом, незначительное увеличение СОЭ, тромбоцитопения, в некоторых случаях — гипогликемия.

Острый период сывороточной болезни при легкой и средней тяжести течения заболевания длится обычно 5—7 суток; развившиеся изменения носят обратимый характер. При тяжелом течении заболевания процесс обычно купируется через 2—3 недели, однако сывороточная болезнь может приобретать рецидивирующий характер с общей длительностью

до нескольких месяцев. Такое хроническое рецидивирующее течение заболевания обусловлено либо непрекращающимися поступлениями антигена в организм, либо включением аутоаллергических процессов.

Осложнения при сывороточной болезни редки. Описаны полиневриты, синовиты, диффузное поражение соединительной ткани, некроз кожи и подкожной клетчатки в месте инъекции сыворотки, гепатиты.

Диагноз сывороточной болезни обычно не представляет затруднений. Характерный анамнез, жалобы (кожный зуд, озноб, головная боль, потливость, перемежающиеся боли в суставах), объективная картина (кожная сыпь с первичными высыпаниями в зоне инъекции, припухание лимфатических узлов, повышение температуры, гипотензия, тахикардия, лейкопения с относительным лимфоцитозом) в классических случаях заболевания позволяет своевременно и без труда поставить правильный диагноз.

Дифференциальную диагностику сывороточной болезни, протекающей с обильными кожными высыпаниями, необходимо проводить с инфекционными заболеваниями (корь, краснуха, скарлатина, инфекционный мононуклеоз). В пользу диагноза сывороточной болезни говорят характерный анамнез и зудящий характер сыпи.

При острой аллергической реакции медикаментозного или алиментарного генеза сыпь — зудящая, но в процесс, как правило, редко вовлекаются суставы и лимфатические узлы. Кроме того, в крови отмечается умеренный или высокий лейкоцитоз. Экзантемы во вторичном периоде сифилиса могут сопровождаться полиаленизмом, но сыпь при сифилисе — не зудящая. Решающими при постановке диагноза сифилиса являются специфические серологические реакции.

Суставную форму сывороточной болезни приходится дифференцировать от острого суставного ревматизма или острых артритов. В пользу последних говорят отсутствие характерного для сывороточной болезни анамнеза, соответствующая картина крови (высокий лейкоцитоз, высокая СОЭ) и специфические иммунологические реакции. Тяжелую форму сывороточной болезни необходимо дифференцировать от сепсиса, что в ряде случаев представляет большие трудности. Несомненную помощь при этом могут сыграть картина крови и исследование ее на стерильность.

ЛЕЧЕНИЕ сывороточной болезни зависит от формы ее проявления. При развитии тяжелой общей реакции немедленного типа — анафилактического шока — купирование реакции проводится как при анафилактическом шоке любой другой этиологии. Легкая форма сывороточной болезни не требует применения большой терапии. Можно ограничиться назначением препаратов кальция, аскорутин и антигистаминных средств. Для уменьшения кожного зуда рекомендуются теплые ванны и обтирание 5%-м ментоловым спиртом или разведенным столовым уксусом.

При средней и тяжелой формах сывороточной болезни рекомендуется проводить патогенетическое лечение антикоагулянтами. Однако

такое лечение следует проводить в стационарных условиях под контролем состояния свертывающей системы крови.

При выраженных суставных поражениях назначают противовоспалительные нестероидные препараты (вольтарен, ортофен, ацетилсалициловую кислоту).

При поражениях сердца и нервной системы назначают кортикостероидные препараты. Доза препарата и схема его назначения определяются тяжестью течения заболевания. При болевом синдроме в области сердца назначают эуфиллин. Выраженные отеки требуют применения мочегонных средств. Другую симптоматическую терапию назначают по показаниям.

ПРОГНОЗ при сывороточной болезни, как правило, благоприятный. Опасность для жизни представляет анафилактический шок. После выведения больного из состояния анафилактического шока его необходимо госпитализировать, так как при недостаточно интенсивной терапии может развиваться повторное падение артериального давления (коллапс). Госпитализации также требуют больные сывороточной болезнью средне^ и тяжелой степени с развившимся аллергическим миокардитом и осложнениями со стороны нервной системы.

ПРОФИЛАКТИКА. Предусматривает улучшение качества гетерологичных сывороток (усовершенствование очистки) и человеческого гамма-глобулина (применение способов, предупреждающих агрегацию молекул гамма-глобулина). Кроме того, применять лечебные сыворотки необходимо только по строгим показаниям; предпочтительна замена их, где это возможно, гамма-глобулином человека.

Для выявления повышенной чувствительности к сыворотке рекомендуется провести предварительное тестирование. Начинают с постановки скарификационной пробы с нанесением капли водного раствора сыворотки в разведении 1:100. Если проба отрицательна, ее ставят с разведением 1:10. При отрицательном результате проводят внутрикожную пробу с 0,02 мл сыворотки в разведении 1:100. У лиц с аллергическим анамнезом разведение сыворотки увеличивают до 1:1000 и более. При положительных кожных пробах необходимо заменить лечебную сыворотку гамма-глобулином человека.

Следует использовать дробное введение лечебных сывороток по А.М. Безредке или с предварительным введением разведенных сывороток.

При наличии у больного аллергии к перхоти лошади, лошадиной сыворотке и при необходимости введения ему противостолбнячной сыворотки предпочтительно использование человеческого гамма-глобулина, приготовленного из сыворотки крови людей, иммунизированных столбнячным анатоксином.

Во избежание перекрестных реакций лицам, перенесшим сывороточную болезнь, не рекомендуется употреблять в пищу конское мясо, кумыс, иметь контакт с теми видами животных, кровь которых используется для приготовления лечебных сывороток.

Крапивница (urticaria) — заболевание, характеризующееся быстрым, более или менее распространенным высыпанием на коже зудящих волдырей, представляющих собой отек ограниченного участка, главным образом — сосочкового слоя кожи.

Одним из видов крапивницы является отек Квинке (гигантская крапивница, ангионевротический отек), при котором отек распространяется на дерму или подкожный слой. Эта форма крапивницы впервые описана немецким невропатологом Н. Quincke в 1882 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Крапивница относится к распространенным аллергическим заболеваниям кожи у детей и по частоте возникновения составляет от 15 до 30%. В структуре заболеваний аллергического генеза крапивница занимает второе место после бронхиальной астмы, а в некоторых странах (Япония) — даже первое. Крапивница и отек Квинке могут возникать в любом возрасте.

Чаше болеют девочки, что связывают с особенностями их нейроэндокринной системы. Отягощенная аллергическая наследственность, по данным разных авторов, отмечается в 25—55% случаев.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Существуют различные классификации крапивниц. Клинически различают острую и хроническую крапивницу. Острая крапивница чаще всего сопровождается сильным зудом кожи и обширными высыпаниями на ней. Элементы крапивницы достигают больших размеров, быстро возникают и исчезают бесследно через несколько часов или дней (1—2 дня).

Если элементы крапивницы держатся более 2 нед, то это состояние определяется как хроническая рецидивирующая крапивница. Хроническая крапивница характеризуется небольшими высыпаниями на коже. Элементы сыпи, как правило, мелкие, держатся долго. Вслед за ремиссией различной продолжительности вновь появляются высыпания; заболевание может длиться месяцами или годами.

Однако такое деление крапивниц не выделяет ведущих патогенетических механизмов, что затрудняет назначение патогенетически обоснованной терапии и ориентирует преимущественно симптоматическое лечение. Поэтому наиболее рациональной является классификация, основанная на патогенетическом принципе.

В.И. Пыцкий и соавт. (1987) предложили классификацию, основанную на патогенетическом принципе. Исходной предпосылкой такого подхода явилось представление об общих патогенетических звеньях в развитии патологических процессов. Применительно к крапивницам общим патогенетическим звеном является повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека в окружающей эти сосуды области. Медиаторы, вызывающие повышение сосудистой проницаемости, могут быть в каждом конкретном случае различными, но практически все они относятся к медиаторам разных типов аллергических реакций. Аналогичные медиаторы участвуют и в развитии псевдоаллергических реакций.

Поэтому на основе только этих предпосылок можно утверждать, что существует две патогенетические формы крапивницы: 1) аллергическая крапивница (имеющая иммунологический механизм образования медиаторов); 2) псевдоаллергическая крапивница (медиаторы те же, но образуются без участия иммунологического механизма).

Аллергическая форма вызывается аллергенами и имеет хорошо очерченные иммунологические механизмы, главным образом реакиновый. Псевдоаллергическая крапивница более вариабельна как по факторам, ее вызывающим, так и по механизмам развития, но конечным звеном всех этих механизмов является образование тех же медиаторов.

Аллергическая крапивница выявляется у детей в 70% случаев. В 65% наблюдений для этой формы крапивницы характерна наследственная отягощенность по аллергии.

ЭТИОЛОГИЯ. Причинами аллергической крапивницы могут быть различные аллергены — пищевые, лекарственные, пыльцевые, бактериальные и др. Чаще всего у детей выявляется лекарственная крапивница (60% наблюдений). Наиболее часто лекарственную крапивницу вызывают антибиотики (пенициллин, полусинтетические пенициллины — ампициллин, оксациллин, ампиокс; цефалоспорины, реже тетрациклины — рондомицин, морфоциклин: левомицетин), сульфаниламидные препараты (бактрим, бисептол, сульфадиметоксин), а также препараты, сходные с ними по химической структуре (новокаин, анестезин, диакарб, ПАСК); нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, бутадиион, анальгин, реопирин, вольтарен), противосудорожные средства (дифенил, триметин, карбамазепин).

Особенностью лекарственной крапивницы является рецидив сыпи при повторном назначении даже минимальных доз препарата, на который уже была реакция, или на препарат со сходной антигенной или химической структурой. Следует учитывать также, что в таких случаях продукты метаболизма лекарственных препаратов оказывают гораздо более сильное сенсибилизирующее действие, чем сами препараты.

Пищевая крапивница чаще всего бывает на молочные продукты, цитрусы, кофе, шоколад, мед.

Пыльцевая крапивница возникает при повышенной чувствительности к пыльце трав и деревьев (пыльца березы, лесного ореха, полыни, тимopheевки, амброзии). Пыльцевая крапивница чаще сочетается с респираторными проявлениями (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит).

К аллергической крапивнице относится также крапивница от укусов насекомых, воздействий химических агентов, бактериальная крапивница, развивающаяся вследствие сенсибилизации организма к различным вирусным, грибковым, бактериальным аллергенам, при наличии очагов хронической инфекции (ЛОР-патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, дисбактериоз кишечника).

ПАТОГЕНЕЗ. В развитии аллергической крапивницы ведущим механизмом является реакиновый механизм повреждения. II тип механиз-

мов повреждения может включаться при переливаниях крови. Иммуно-комплексный механизм может включаться при введении в организм ряда лекарственных препаратов (например пенициллина); антитоксических сывороток, гамма-глобулинов.

Аллергическая крапивница с острым течением является классическим проявлением IgE-опосредованной аллергической реакции, связанной с высвобождением и синтезом биологически активных соединений (гистамина, брадикинина, серотонина, простаноидов, лейкотриенов) в ответ на действие различных аллергенов. При этом морфологически отмечаются отек сосочкового слоя дермы, расширение просвета лимфатических и кровеносных (капилляров и артериол) сосудов, незначительный периваскулярный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов. Клинически эти изменения проявляются высыпаниями на коже в виде папул и волдырей различных размеров (*urtica*), окруженных зоной гиперемии, возвышающихся над поверхностью кожи, сопровождающихся сильным зудом и выраженными симптомами нарушений микроциркуляции.

В развитии аллергической крапивницы с хроническим течением большую роль играют эндогенные простаноиды и лейкотриены, отмечена повышенная чувствительность кожи к калликреину. Гистологически характерен периваскулярный инфильтрат, который преимущественно состоит из Т- и В-лимфоцитов; макрофаги встречаются редко. Т-лимфоциты представлены, главным образом, Т-хелперами. В эпидермисе могут возникать акантоз и гиперкератоз.

Псевдоаллергическая крапивница является выражением псевдоаллергической реакции. Различные действующие факторы могут быть либераторами гистамина, активаторами комплемента и калликреин-кининовой системы. Среди этих факторов — лекарственные препараты (антибиотики, рентгеноконтрастные вещества и многие другие), сыворотки, гамма-глобулины, бактериальные полисахариды, физические, пищевые продукты и содержащиеся в них ксенобиотики.

Ведущим патогенетическим звеном развития этой формы крапивницы является заболевание органов пищеварения и, в первую очередь, нарушения функции гепатобилиарной системы. В пользу этого положения говорят следующие наблюдения: 1) отрицательный элиминационный тест, т.е. обострение признаков крапивницы или отсутствие изменений в ее течении на фоне трех-, пятидневного голодания. Это свидетельствует о том, что непосредственная причина крапивницы находится в самом организме; 2) билирубиновый тест — повышение уровня билирубина крови во время элиминационного теста. Он показывает, что поврежденной системой организма является гепатобилиарная; 3) сочетание случаев обострения крапивницы с одновременным обострением процессов в гепатобилиарной системе; 4) хорошие результаты при лечении основного заболевания органов пищеварения.

Известно, что печень, выполняя барьерную функцию, участвует в процессах детоксикации, инактивации биогенных аминов, кининов, обмена простагландинов, лейкотриенов. Повреждения печени токсическими и инфекционными факторами приводят к нарушению барьерной функции и разными путями — к появлению в коже медиаторов, повышающих

проницаемость сосудов. Так, например, здоровые люди переносят довольно большие нагрузки гистамином — до 2,75 мг/кг веса при введении его через зонд в двенадцатиперстную кишку. Общая доза гистамина 165—200 мг у взрослых людей — вызывала только ощущение прилива к лицу продолжительностью до 10 мин без заметного его повышения в периферической крови. При нарушениях кишечно-печеночного барьера эта доза дает развитие крапивницы, головной боли, иногда диареи и сопровождается значительным повышением гистамина в крови.

Наиболее яркая картина псевдоаллергии развивается при дефиците ингибитора первого компонента комплемента — С1-ингибитора. Он представляет собой альфа-2-нейроаминогликопротеин с молекулярной массой 90 000 дальтон. В норме его концентрация в плазме крови составляет 18,0±5 мг%. Дефицит С1-ингибитора связан с мутацией гена (частота 1:100 000) и передается по наследству как аутосомно-доминантный признак. В большинстве случаев дефицит связан с нарушением его синтеза в печени, что ведет к резкому снижению концентрации ингибитора в плазме (до 17% от нормы). Однако в ряде случаев уровень его нормальный, но ингибитор структурно изменен, или уровень ингибитора, находящегося в комплексе с альбумином даже увеличен. В этих случаях он неактивен. Дефицит ингибитора, как и сниженная его активность, приводят к развитию псевдоаллергической формы отека Квинке. Общий механизм его развития представлен на рис. 124.

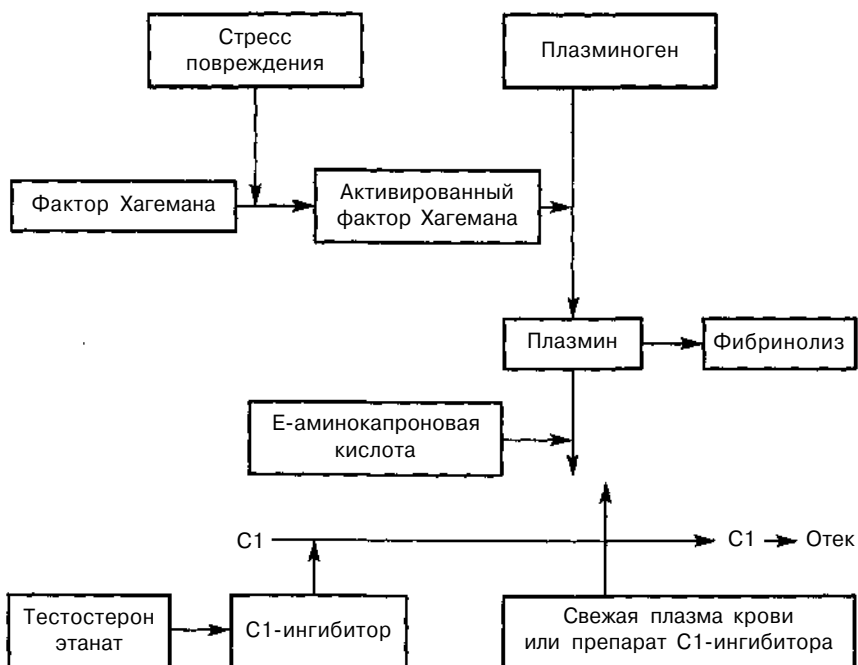


Рис. 124. Общий механизм развития отека Квинке и способы его лечения

Под влиянием различных повреждающих воздействий (например, удаление зуба и др.), физической нагрузки, эмоционального стресса происходит активация фактора Хагемана (**XII** фактор свертывания крови). Последний включает плазминую систему с образованием плазмина, который, в свою очередь, запускает начальное звено классического пути активации комплемента, начиная с C1. Активация идет до C3 и здесь останавливается, так как у C3 свой ингибитор. Однако в начальном звене из C2 образуется кининоподобный фрагмент, который и вызывает повышение проницаемости сосудов и развитие отека. На этой же схеме представлены и способы лечения. Наилучший эффект дает в остром состоянии введение C1-ингибитора, получаемого из плазмы крови, или просто свежей или свежемороженой плазмы крови. Хорошо действует ингибитор плазмина Σ -аминокапроновая кислота. Препараты тестостерона назначают в стадии ремиссии, они стимулируют синтез C1-ингибитора. Следует обратить внимание на то, что лечение псевдоаллергического отека Квинке резко отличается от лечения аллергической его формы. Следовательно, важную роль играет дифференциальная диагностика двух форм отека Квинке.

Каждая из указанных в классификации форм крапивницы имеет свой механизм развития. Однако их общим патогенетическим звеном является повышение проницаемости микроциркуляторного русла и развитие острого отека в окружающей области. Патогистологически в области волдыря отмечаются разрыхление коллагеновых волокон, межклеточный отек эпидермиса, появление с различной скоростью развития и степенью выраженности периваскулярных мононуклеарных инфильтратов.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Выраженность клинических проявлений крапивницы зависит от интенсивности иммунологической реакции антиген—антитело и особенностей реактивности организма.

Аллергическая крапивница характеризуется обильными высыпаниями на коже папул и волдырей различных размеров, нередко слиянием отдельных элементов с образованием пятен причудливой формы типа гирлянд. Такая сыпь обычно сопровождается сильным зудом и выраженными симптомами нарушений микроциркуляции в виде цианотических пятен и волдырей с уплотнением в центре. Если патологический процесс располагается глубже и захватывает дерму и подкожную клетчатку, то развивается так называемая гигантская крапивница.

Для аллергической крапивницы, кроме местных симптомов, характерны и общие симптомы: повышение температуры тела до 38° С, боли в суставах (артралгии) и в животе, иногда с рвотой и жидким стулом. При тяжелом течении аллергической крапивницы возможно поражение внутренних органов с развитием аллергического миокардита, аллергического реактивного артрита, реактивного панкреатита.

При обследовании детей с аллергической крапивницей выявляются значительные изменения свертывающей и антисвертывающей систем крови в виде гиперкоагуляции вследствие повышения содержания в крови протромбина, фибриногена, хагеманзависимого фибринопоза и повышения толерантности к гепарину. Этим можно объяснить наличие при

крапивнице выраженных симптомов нарушений микроциркуляции. Чаще всего острая аллергическая крапивница у детей сочетается с отеком Квинке (70—80% наблюдений).

Отек Квинке. Выделяют аллергический и ангионевротический отек Квинке. Причины развития отека Квинке те же, что и крапивницы.

Отек Квинке аллергического генеза характеризуется внезапным развитием ограниченного отека кожи, который быстро нарастает. При этом кожа в зонах отека плотнoэластической консистенции, белого цвета, припухлая. Чаще отек локализуется на участках кожи с рыхлой подкожной клетчаткой: на лице (веки, губы, нос), ушах, языке, кистях рук, на стопах и половых органах. Иногда отек достигает больших размеров.

В тяжелых случаях может быть отек гортани, который встречается примерно в 10—20% наблюдений. При отеке гортани сначала отмечаются охриплость голоса, лающий кашель, далее возрастает затруднение дыхания с одышкой инспираторного, а затем инспираторно-экспираторного характера. Дыхание становится шумным, стридорозным. Кожа лица приобретает цианотичный оттенок, затем резко бледнеет. Отек гортани легкой и средней степени тяжести продолжается от 1 ч до 1 сут. При стихании острого периода некоторое время остаются охриплость голоса, боль в гортани, затрудненное дыхание. В тяжелых случаях отек Квинке в области гортани требует незамедлительной интенсивной терапии, вплоть до трахеотомии, иначе больные могут погибнуть при явлениях асфиксии.

Значительно реже у детей встречается так называемая **неаллергическая крапивница**.

Псевдоаллергическая крапивница выявляется у детей в 10—15% случаев и развивается вследствие либерации гистамина в ответ на различные лекарства и пищевые продукты. Наиболее частыми лекарственными либераторами являются атропин, йод, рентгеноконтрастные вещества и препараты, содержащие пчелиный и змеиный яд. Из пищевых продуктов такими либераторами могут быть маринованная сельдь, клубника, земляника, дичь, пивные дрожжи, арахис, бобы.

Псевдоаллергическую крапивницу могут вызывать также продукты, богатые гистамином, — кислая капуста, свиная печенка, копченые колбасы, шпинат, ферментированные сыры, уксус, майонез. Содержание гистамина в рыбе при мариновании увеличивается до 240—750 мг/100 г продукта. В некоторых сортах сыра его содержится до 130 мг/100 г, а в колбасе салями — до 1006—3540 мг/100 г продукта.

Истинную аллергическую крапивницу следует дифференцировать от псевдоаллергической (*табл. 170*).

К неаллергической крапивнице относится также холинергическая крапивница, которая обусловлена преимущественно функциональными нарушениями вегетативной нервной системы и ее регуляторного центра — гипоталамуса, где происходит переключение нервных импульсов на гуморальные.

Холинергическая крапивница связана с высвобождением большого количества ацетилхолина и снижением активности холинэстеразы. Аце-

Дифференциальная диагностика истинной и псевдоаллергической крапивницы (Г.И. Смирнова, 1998)

Признаки	Аллергическая крапивница	Псевдоаллергическая крапивница
Этиологический фактор	Антиген	Либераторы гистамина
Доза, вызывающая реакцию	Малая	Высокая
Иммунологическая фаза аллергической реакции	Характерно образование антител	Образование антител нехарактерно
Период сенсibilизации	Чаще устанавливается	Не удастся установить
Лабораторные показатели	Повышение IgE и ЦИК, снижение IgA. Проба с аллергенами положительная	IgE, ЦИК и IgA — в норме. Проба с аллергенами отрицательная
Эффективность лечения	Элиминация аллергена, специфическая иммунотерапия	Симптоматическая терапия

тилхолин вызывает сосудистую реакцию, сходную с реакцией на гистамин. Возможна также аутосенсibilизация к ацетилхолину с развитием реакции антиген—антитело. Чаще холинергическая крапивница возникает при нервном возбуждении, физическом или механическом напряжении, воздействии тепла, холода или солнечного излучения. Она характеризуется высыпаниями в виде зудящих пятен и волдырей на коже верхних конечностей, быстро исчезающих и вновь возникающих. При этом наиболее значимый провокационный тест — это бег на месте в теплой одежде до появления пота или принятие горячей ванны. Элементы сыпи обычно появляются через 20 мин после потоотделения или горячей ванны.

Выделяют следующие формы холинергической крапивницы: тепловую, солнечную, физическую, механическую, холодовую.

Солнечная крапивница развивается чаще при заболеваниях печени и нарушении порфиринового обмена с выраженной сенсibilизацией к ультрафиолетовому излучению. У детей встречается редко. Заболевание характеризуется появлением уртикарной сыпи на открытых участках тела (лицо, верхние конечности) после пребывания на солнце (фотодерматоз). Характерна сезонность заболевания (весной и летом).

Холодовая крапивница является наиболее распространенной формой холинергической крапивницы. Различают семейную и приобретенную холодовую крапивницу. Семейная холодовая крапивница является аутосомно-доминантным наследственным заболеванием. При рецидиве

крапивницы выявляются большое количество ацетилхолина, уменьшение активности холинэстеразы и резкое снижение химотрипсина в крови. Обычно сыпь появляется при общем охлаждении. Приобретенная холодовая крапивница связана с криоглобулинемией, криофибриногенемией и Холодовым гемодиализом. Такая крапивница наблюдается у детей при наличии очагов хронической инфекции, при некоторых системных заболеваниях и развивается при переохлаждении организма.

Наследственная крапивница и наследственный ангионевротический отек— это особые формы неаллергической крапивницы, которые связаны с дефицитом или функциональной неполноценностью ингибитора первого компонента комплемента C1 эстеразы. При этом происходит активация системы комплемента по классическому пути и образуются биологически активные вещества, которые являются медиаторами сосудистого ангионевротического отека и крапивницы. Заболевание характеризуется рецидивирующей сыпью и/или плотными, болезненными отеками кожи лица, туловища, конечностей одной и той же локализации. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью.

Диагностика заболеваний осложняется ввиду сходства клинической картины, наличия отеков аллергического генеза и трудностей лабораторной диагностики. Вследствие этого ангионевротический отек rozpoznается довольно редко, и таким больным, как правило, проводится неадекватная терапия противовоспалительными и антиаллергическими препаратами, которые не дают эффекта. Эффективны в лечении только ингибиторы плазмينا: эпсилон-аминокапроновая кислота и свежемороженая плазма.

Указанные выше факторы приводят к высокой смертности больных, преимущественно от асфиксии при отеках гортани (25% случаев). Для этого заболевания характерна четкая связь с травмой, физическими нагрузками и психоэмоциональными стрессами.

Заболевания необходимо тщательно дифференцировать с учетом характерных признаков (*табл. 171*).

Для диагностики аллергической крапивницы большое значение имеет правильно собранный аллергический анамнез, который в большинстве случаев выявляет наследственную отягощенность по аллергии. Вторым важным этапом в диагностике аллергической крапивницы является проведение элиминационных и провокационных тестов, которые позволяют обнаружить причинно-значимый аллерген. Наибольшее значение для выявления причинно-значимого аллергена имеет следующее: 1) проведение кожных проб с аллергенами в период ремиссии; 2) проведение ИФА; 3) постановка РАСТ и PRIST (для определения концентрации общего IgE).

ЛЕЧЕНИЕ острой и хронической крапивницы у детей должно быть патогенетически обоснованным и зависит от фазы аллергической реакции. В острый период необходимо воздействие на патофизиологическую фазу аллергической реакции. С этой целью необходимо:

**Дифференциально-диагностические признаки
наследственного ангионевротического
и аллергических отеков**

Признаки	Наследственный ангионевротический отек	Аллергические отеки
Начало заболевания	С раннего детства	Чаще у взрослых
Продромальный период	Выражен	Нет и слабо выражен
Наследственность	По аутосомно-доминантному типу. У членов семьи из поколения в поколение наблюдаются отеки гортани	В 30—40% случаев наличие аллергических заболеваний в роду
Провоцирующие факторы	Микротравма, ранение, операция, стрессы	Различные аллергены
Сроки развития заболевания	В течение нескольких часов	От нескольких минут до 1 ч
Локализация отека	Чаще на коже, в верхних дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте	Различная. В 25% наблюдений — отек гортани
Внешний вид отека	Бледный, очень плотный, разлитой, захватывающий очень большой участок	Величина и консистенция варьируются. Цвет бледно-розовый, иногда синюшный
Течение заболевания	Ремиссии больше года	Обострение зависит от контакта с аллергеном
Лечение глюкокортико-стероидами	Неэффективно	Эффективно
Уровень ингибитора C_1	Сниженный	Нормальный
Уровень ингибиторов C_2 , C_4	Сниженный	Нормальный
Наличие атопических заболеваний в семье и у пробанда	Очень редки	Часты

1. Прекратить дальнейшее поступление аллергена в организм (отменить лекарственный препарат, вызвавший крапивницу; назначить строгую гипоаллергическую диету на 1—2 дня).

2. Вывести остатки аллергена из желудочно-кишечного тракта (назначить очистительную клизму, промывание желудка в первый час после аллергической реакции).

3. Назначить обильное щелочное питье для улучшения микроциркуляции и выведения аллергена из организма. С этой целью используют

1—2%-й раствор питьевой соды, минеральную воду (боржом и нарзан из расчета 15—30 мл/кг массы тела).

4. Провести энтеросорбцию, чтобы вывести остатки аллергенов, вызвавших аллергическую реакцию. С этой целью используют энтеродез, активированный уголь, полифепан, смекту, мользим и др.

5. Назначить антигистаминные препараты в возрастной дозе. В первые 2 дня лучше применять парентерально каждые 8 ч, затем перорально — в течение 7—10 дней. Чаще применяют супрастин, тавегил, пипольфен, астемизол, терфенадин и др.

6. Для уменьшения сенсibilизации к пищевым аллергенам используют ферментные препараты (мезим-форте, ораза, панкреурмен, дигестал, фестал, панзинорм).

7. При нарастании сыпи и отеков необходимо использовать по показаниям мочегонные средства, чаще парентеральное введение лазикса.

Указанная традиционная схема лечения острой крапивницы у детей может быть недостаточно эффективна при тяжелом ее течении.

С учетом выраженных нарушений свертывающей и антисвертывающей системы крови, значительных изменений микроциркуляции при крапивнице был разработан метод патогенетической терапии тяжелых форм этого заболевания, включающий обязательное проведение инфузионной терапии с применением лезагрегантов и антикоагулянтов — реополиглюкина (10—15 мл/кг массы тела), 2,4%-го раствора эуфиллина (5—6 мг/кг) на 50—100 мл изотонического раствора натрия хлорида, трентала (5 мг/кг) на 50—100 мл изотонического раствора натрия хлорида, гепарина (200—300 ЕД/кг) 6 раз в сутки. Половину суточной дозы препаратов целесообразно вводить внутривенно капельно, остальную часть дозы вводят в подкожную клетчатку живота 4 раза в сутки.

В тяжелых случаях крапивницы и нарастания отека Квинке показано введение глюкокортикостероидов. Чаще используют преднизолон из расчета 1—2 мг/кг массы тела парентерально, коротким курсом 1—2 дня. Однако наиболее эффективным кортикостероидным препаратом является бетаметазон (целестон — натриевая соль бетаметазона фосфата). Препарат оказывает более выраженный противовоспалительный эффект, так как непосредственно действует на продукцию цитокинов и других биологически активных медиаторов. Действие целестона наступает значительно быстрее (через 1—2 ч), бывает более продолжительным (период полувыведения препарата — 36—72 ч). Активность целестона в 30 раз больше по сравнению с гидрокортизоном и в 6—7 раз — по сравнению с преднизалоном. У детей с тяжелой формой крапивницы достаточно однократного введения возрастной дозы целестона, которая соответствует 0,02—0,125 мг/кг массы тела в сутки или от 0,6 до 3,75 мг на кв. м поверхности тела.

После стихания острых проявлений крапивницы назначают препараты, действующие на патохимическую фазу аллергической реакции. С этой целью используют следующие лекарственные средства:

1) препараты антимадиаторного действия (задитен, налкром) в возрастной дозировке курсами от 1,5 до 2—3 мес, а при хроническом течении — до 6 мес;

2) при висцеральных формах крапивницы показаны сосудистые препараты и соединения, действующие на кининовую систему (стугерон, циннаризин, продектин, пармидин) — в течение 1 мес;

3) антиоксиданты и мембраностабилизаторы: 5%-й раствор гипосульфита натрия внутрь в возрастной дозировке, ксидифон, димефосфон в течение 2 мес, витамин Е в возрастной дозировке, эссенциале-форте (особенно при патологии гепатобиларной системы).

Обязательным условием эффективного лечения острой крапивницы и предупреждения рецидивирования хронического процесса является полная санация очагов хронической инфекции: лечение патологии ЛОР-органов (гаймориты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты), коррекция патологии органов желудочно-кишечного тракта (хронические гастродуодениты, дисхолия, реактивные панкреатиты, дисбактериоз кишечника), что позволяет существенно уменьшить сенсibilизацию организма к пищевым аллергенам, являющуюся важным звеном патогенеза крапивницы у детей. Доказано, что бактерии и их продукты (пептидогликан и тейхоевая кислота) усиливают в присутствии аллергенов высвобождение гистамина из базофилов и пролонгируют аллергическую реакцию.

В дальнейшем для полного купирования и прекращения рецидивов крапивницы, кроме назначения гипоаллергенных или индивидуальных диет и перечисленных методов терапии, необходимо использование препаратов, действующих на иммунологическую фазу аллергической реакции. С этой целью применяют гистаглобулин, алерглобулин, антиаллергический иммуноглобулин, а также препараты интерферона и цитокинов (лейкинферон, реаферон, виферон). Лейкинферон активностью 50 000 МЕ применяется в форме ректальных свечей, которые вводят через день 8 раз и затем 2 раза в неделю в течение 2 нед. Реаферон активностью 250 000—500 000 МЕ используют с учетом возраста больных по аналогичной схеме.

При крапивнице, вызванной пылевой сенсibilизацией, показано проведение специфической иммунотерапии.

ПРОФИЛАКТИКА. Для профилактики рецидивов крапивницы и повышения эффективности реабилитации следует обращать особое внимание на обеспечение щадящего (в аллергологическом отношении) питания, проведение тщательной санации очагов хронической инфекции, предупреждение контактов с аллергенами окружающей среды и повышение толерантности детского организма к аллергенному воздействию.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Анафилактический шок — вид аллергической реакции немедленно-го типа, возникающей при повторном введении в организм аллергена. Анафилактический шок характеризуется быстро развивающимися преимущественно общими проявлениями: снижением артериального давле-

ния, температуры тела, свертываемости крови, расстройством ЦНС, повышением проницаемости сосудов и спазмом гладко-мышечных органов.

Термин «анафилаксия» (греч. *ana* — обратный и *phylaxis* — защита) был введен Р. Portier и С. Richet в 1902 г. для обозначения необычной, иногда смертельной реакции у собак на повторное введение им экстракта из щупалец актиний. Аналогичную анафилактическую реакцию на повторное введение лошадиной сыворотки у морских свинок описал в 1905 г. русский патолог Г.П.Сахаров. Вначале анафилаксия считалась экспериментальным феноменом. Затем аналогичные реакции были обнаружены у людей. Их стали обозначать как анафилактический шок, который является наиболее тяжелым проявлением системных аллергических реакций, представляющих угрозу для жизни больных.

ЭТИОЛОГИЯ. Анафилактический шок может развиваться при введении в организм лекарственных и профилактических препаратов, применении методов специфической диагностики и гипосенсибилизации как проявление инсектной аллергии и очень редко — при пищевой аллергии.

Наиболее часто развитие анафилактического шока обусловливается сенсибилизацией к пенициллину и другим антибиотикам. По данным литературы, аллергические реакции на пенициллин встречаются с частотой от 0,5 до 16%. При этом тяжелые осложнения наблюдаются в 0,01–0,3% случаев. Аллергические реакции со смертельным исходом развиваются у 0,001–0,01% больных (1 смертельный случай на 7,5 млн инъекций пенициллина). Разрешающая доза пенициллина, вызывающая шок, может быть крайне мала. Например, описан случай шока на следы пенициллина в шприце, оставшиеся в нем после того, как шприц, использованный для введения пенициллина одному пациенту, промыли, прокипятили и сделали им инъекцию другого препарата больному, чувствительному к пенициллину.

Описаны также случаи анафилактического шока при введении витаминов группы В, неспецифических противовоспалительных препаратов, мышечных релаксантов, анестетиков, АКТГ, декстрана, гамма-глобулина и многих других препаратов.

Причиной возникновения анафилактического шока может быть введение гетерологических сывороток, используемых для лечения дифтерии, бешенства, ботулизма, столбняка, укусов ядовитых змей.

Анафилактический шок может быть одним из проявлений инсектной аллергии на укусы перепончатокрылыми насекомыми. Нередко одной из причин анафилактического шока у детей являются укусы насекомых — ос, пчел, шершней, муравьев.

Несмотря на то, что почти любой из пищевых продуктов способен вызвать развитие анафилаксии (наиболее часто — яйца, коровье молоко, рыба и др.), системные аллергические реакции в виде анафилактического шока вызываются редко.

Проведение специфической диагностики и гипосенсибилизации у больных с аллергией иногда сопровождается анафилактическим шоком. Чаше это связано с нарушениями техники проведения данных меропр-

ятий. Иногда развитие шока может быть обусловлено особенностями реакции на аллерген. Так, у больных с высоким уровнем сенсибилизации к пылевым аллергенам возникновение системных аллергических реакций возможно при постановке кожных проб и проведении специфической иммунотерапии.

На частоту и время развития анафилактического шока влияет путь введения аллергена в организм. Отмечено, что при парентеральном введении аллергена реакции типа анафилактического шока наблюдаются чаще, чем при введении любым другим путем. Особенно опасно внутривенное введение препарата. Анафилактические реакции при парентеральном пути введения аллергена развиваются в течение часа (иногда немедленно, «на кончике иглы»). Однако анафилактический шок может развиваться и при ректальном, наружном и пероральном применении препарата, просто в таких случаях шок разовьется позднее, спустя 1—3 ч от момента контакта с аллергеном, по мере его всасывания.

Отмечено, что частота случаев анафилактического шока увеличивается с возрастом. Это связывают с увеличением сенсибилизации по мере воздействия различных агентов. Так, например, у новорожденных и маленьких детей не бывает тяжелой общей реакции на ужаление, для того чтобы развилась аллергия на яд жалящего насекомого, необходима сенсибилизация в виде предшествующих укусов. Однако тяжелый анафилактический шок может развиваться и у ребенка при соответствующей предшествующей сенсибилизации. С возрастом анафилактический шок протекает тяжелее, так как компенсаторные возможности организма уменьшаются, и обычно организм приобретает хронические заболевания. Тяжелый анафилактический шок в сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием — потенциально летальная комбинация.

ПАТОГЕНЕЗ. По механизму развития анафилактический шок является типичным проявлением атопии, IgE-опосредуемый механизм является ведущим в его патогенезе. Возникновение анафилактического шока чаще всего наблюдается у детей с наследственным предрасположением к аллергическим реакциям и заболеваниям и у детей, имевших до развития шока проявления аллергии. У многих из них отмечают как наследственное предрасположение к аллергии, так и клинические ее проявления.

Сенсибилизация к лекарственному средству, вызвавшему развитие анафилактического шока, возникает либо в результате применения в прошлом препарата с диагностической или лечебной целью у ребенка, либо вследствие назначения его матери во время беременности или при грудном вскармливании. Причиной сенсибилизации ребенка может быть его контакт с лекарственными соединениями при проживании вблизи фармацевтических предприятий. В таких случаях проникновение препарата во внутренние среды организма чаще всего осуществляется ингаляционным путем. У отдельных детей лекарственная аллергия может быть следствием поступления в организм фармакологических средств с пищевыми продуктами, поскольку некоторые из них используются в качестве консервантов. Ряд лекарственных препаратов, обладающих бактерицидными

свойствами, входит в состав вакцин. Развитие аллергических реакций на лекарственные средства, в том числе анафилактического шока, возможно в результате перекрестных реакций, обусловленных наличием общих антигенных детерминант у отдельных аллергенов. В качестве примера таких реакций может служить развитие аллергических реакций на пенициллин у детей с проявлениями аллергии к грибам. Сенсибилизация к пищевому продукту, обусловившему возникновение анафилактического шока, может развиваться также либо в результате употребления его матерью во время беременности и при грудном вскармливании ребенка, либо при последующем его введении в пищевой рацион ребенка. В случаях возникновения анафилактического шока при укусах насекомых в анамнезе обычно выявляется наличие предшествующих местных аллергических реакций на них.

В основе патогенеза анафилактического шока лежит реактивный механизм. В результате освобождения медиаторов падает сосудистый тонус и развивается коллапс. Повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, что способствует выходу жидкой части крови в ткани и сгущению крови. Объем циркулирующей крови снижается. Сердце вовлекается в процесс вторично. Обычно больной выходит из состояния шока самостоятельно или с врачебной помощью. При недостаточности гомеостатических механизмов процесс прогрессирует, присоединяются нарушения обмена веществ в тканях, связанные с гипоксией, развивается фаза необратимых изменений шока.

Клиническая картина анафилактического шока развивается вследствие взаимодействия проникающего во внутренние среды организма аллергена и фиксированных на тучных клетках и базофилах специфических IgE-антител, приводящих к изменению структурно-функциональных свойств цитоплазматических мембран эффекторных клеток и высвобождению преформированных (гистамина, эозинофильного и нейтрофильного хемотаксических факторов) и синтезируемых *de novo* медиаторов (лейкотриенов, ПГ, простагличина, тромбоксанов). Воздействие указанных биологически активных веществ на внутренние органы и ткани организма обуславливает формирование патофизиологических нарушений, составляющих основу клинических проявлений анафилактического шока: спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, расширение периферических сосудов с последующим развитием венозного, артериального стаза, гемолиза и недостаточности кровообращения, резкое повышение проницаемости сосудов с последующим возникновением отека органов.

Целый ряд лекарственных, диагностических и профилактических препаратов (йодсодержащие контрастные вещества, миорелаксанты, кровезаменители, гамма-глобулины и др.) могут вызвать псевдоаллергические реакции. Эти препараты либо вызывают прямое освобождение гистамина и некоторых других медиаторов из лаброцитов (тучных клеток) и базофилов, либо включают альтернативный путь активации комплемента с образованием его активных фрагментов, некоторые из которых также стимулируют освобождение медиаторов из тучных клеток. Эти механизмы могут действовать одновременно. В белковых препаратах может происходить агрегация молекул, причем агрегированные комплексы могут

вызывать иммунокомплексный тип повреждения, приводя к активации комплемента по классическому пути. В отличие от анафилактического шока он называется анафилактоидным. К анафилактоидным реакциям склонны больные системным мастоцитозом. Это заболевание характеризуется скоплением тучных клеток в коже (пигментная крапивница). При дегрануляции большого числа тучных клеток происходит массивное высвобождение гистамина, вызывающее развитие анафилактоидной реакции.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА. Клинические проявления анафилактического шока обусловлены сложным комплексом симптомов и синдромов со стороны ряда органов и систем организма. Шок характеризуется стремительным развитием, бурным проявлением, тяжестью течения и последствий.

Вид аллергена не влияет на клиническую картину и тяжесть течения анафилактического шока. Однако существует закономерность: чем меньше времени прошло от момента поступления аллергена в организм, тем тяжелее клиническая картина шока. Наибольший процент летальных исходов анафилактический шок дает при развитии его спустя 3—10 мин после попадания в организм аллергена.

Симптомы анафилактического шока возникают обычно в течение первого часа после контакта с причинно-значимым аллергеном, но чаще всего в течение первых минут. Чем раньше они возникают, тем больше вероятность тяжелого течения анафилактического шока. Симптомы тяжелых форм лекарственного анафилактического шока развиваются вскоре после введения препарата, а иногда и в начале введения; у лиц, высокочувствительных к лекарственному средству, шок может возникнуть даже при посещении процедурного кабинета, где это средство вводилось другому больному.

Патогенетические особенности анафилактического шока обуславливают выраженный полиморфизм и разнообразие его клинической картины. Определяющими признаками анафилактического шока являются спазм гладких мышц кишечника (с возникновением рвоты, поноса) и бронхов — в виде приступа удушья или стридорозного дыхания; расширение периферических сосудов с падением артериального давления и развитием в тяжелых случаях сосудистого коллапса; нарушением коронарного и мозгового кровообращения, связанное с венозным и артериальным стазом и гемолизом, и возникающий в результате повышения сосудистой проницаемости отек гортани, легких и мозга.

Анафилактический шок после контакта с причинно-значимым аллергеном чаще развивается остро и характеризуется появлением общей слабости, беспокойства, спутанности или потери сознания. Иногда бывают жалобы на чувство стеснения в груди, боли в области сердца и живота. Одновременно возникают тошнота, рвота, головокружение, понижение слуха, чувство жара, озноб, зуд кожи, позывы к мочеиспусканию.

При анафилактическом шоке легкой степени тяжести сосудистая недостаточность выражена нерезко: отмечаются головокружение, головная боль, заложенность носа, чихание, крапивница. При осмотре у

больных обнаруживают заторможенность, покраснение кожи, рассеянные элементы крапивницы, снижение артериального давления, тахикардию. Продолжительность указанных нарушений — от нескольких секунд до нескольких часов. Анафилактический шок легкой степени тяжести обычно не сопровождается развитием осложнений.

Анафилактический шок средней степени тяжести характеризуется развернутой клинической картиной: появлением головокружения, тошноты, рвоты, ухудшением зрения и слуха, резкой слабостью, затрудненным, нередко стридорозным дыханием. Объективно у больных обнаруживают бледность кожных покровов, холодный пот, спутанность или потерю сознания; выявляются тахикардия, снижение артериального давления, рассеянные сухие хрипы в легких; при электрокардиографическом исследовании обнаруживаются гипоксические изменения в миокарде (отрицательные зубцы Т, снижение интервала S—T), сопровождаемые у отдельных больных нарушением проводимости; в периферической крови обнаруживаются сдвиг формулы белой крови влево и эозинофильная зернистость лейкоцитов.

Анафилактический шок тяжелой степени характеризуется молниеносным развитием сосудистой недостаточности в виде коллапса и возникновения комы с потерей сознания, нарушением ритма сердца, затруднением дыхания, прострацией, появлением судорог, непроизвольного мочеиспускания и дефекации. При осмотре у большого выявляют резкое снижение артериального давления, нитевидный пульс, ослабление тонов сердца, сухие хрипы в легких. В особо тяжелых случаях шока может развиваться асфиксия. Летальный исход иногда наступает в течение первого часа с момента возникновения шока. Анафилактический шок тяжелой степени может сопровождаться возникновением тяжелых постгипоксических вторичных осложнений в виде нарушения функций головного мозга, миокарда, почек, кишечника, легких.

Неблагоприятный исход анафилактического шока наиболее часто отмечается в случаях острого хюкачественного течения, характеризуемого острым началом его проявлений с падением артериального давления, нарушением сознания и признаками дыхательной недостаточности. В таких случаях регистрируются крайне низкие цифры артериального давления, иногда диастолическое давление падает до 0. Следует отметить, что степень снижения артериального давления является одним из важных объективных показателей степени тяжести анафилактического шока.

Диагноз анафилактического шока ставится на основании оценки данных анамнеза и осмотра больного. В большей части случаев диагноз анафилактического шока не представляет затруднений: непосредственная связь бурной реакции с инъекцией лекарственного препарата или ужалением насекомым, характерные клинические проявления без труда позволяют поставить диагноз анафилактического шока.

В постановке правильного диагноза одно из главных мест отводится аллергологическому анамнезу — естественно, если его удастся собрать. Как правило, развитию анафилактического шока в анамнезе предшествуют более легкие проявления аллергической реакции на какой-то медикамент, пищевой продукт, ужаление насекомым или симптомы холодовой аллергии. При развитии молниеносных форм шока, когда больной

не успевает сказать окружающим о контакте с аллергеном, диагноз может быть поставлен только ретроспективно.

Заключение о причинной значимости тех или иных специфических стимулов делают на основе данных аллергологического анамнеза и обследования с использованием методов аллергодиагностики *in vitro*.

Дифференцировать анафилактический шок необходимо от острой сердечно-сосудистой недостаточности, эпилепсии (при судорожном синдроме с потерей сознания, произвольными дефекацией и мочеиспусканием), солнечных и тепловых ударов, синокаротидных обмороков и др.

ЛЕЧЕНИЕ. Терапевтические мероприятия в случае возникновения анафилактического шока должны быть осуществлены максимально быстро, так как большинство неблагоприятных исходов шока отмечается в первые 30 мин после появления его первых признаков.

Для оказания квалифицированной помощи больному в анафилактическом шоке необходимы набор лекарственных средств и специальные приборы. В каждом медицинском учреждении должен быть такой противошоковый набор, который должен включать:

1. Ампульные растворы: адреналина 0,1%, норадреналина 0,2%, метазона 1%, супрастина 2%, тавегила 0,1%, эфедрина гидрохлорида 5%, эуфиллина 2,4%, строфантина К 0,05%, коргликона 0,06%, кофеина 1%, кордиамина, глюкозы 40% и 5% (500 мл — стерильной), хлорида натрия 0,9%, преднизолона (30 мг), дексаметазона (4 мг), гидрокортизона (по 5 мл — для внутривенного введения), пенициллиназы (100 000 ЕД).

2. Инструменты: воздуховод для дыхания «рот в рот», портативный аппарат для искусственного дыхания, система для внутривенной инфузии (одноразовая стерильная), шприцы (20 мл, 10 мл, 5 мл, 1 мл) и стерильные иглы к ним, жгут резиновый, роторасширитель, языкодержатель и металлический держатель для тампонов.

3. Спирт этиловый 80 %-й — 100 мл, марлевые тампоны (для удаления слизи).

При возникновении у ребенка первых признаков анафилактического шока незамедлительно приступают к проведению противошоковой терапии, которая должна быть направлена на выведение больного из состояния асфиксии, нормализацию гемодинамического равновесия, снятие аллергической контрактуры гладко-мышечных органов, уменьшение сосудистой проницаемости и предотвращение дальнейших аллергических осложнений. Медицинская помощь больному, находящемуся в состоянии анафилактического шока, должна производиться четко, быстро, в определенной последовательности.

Прежде всего необходимо прекратить дальнейшее поступление аллергена в организм (прекратить введение лекарственного препарата, осторожно удалить жало с ядовитым мешочком, если ужалила пчела).

Затем, не теряя времени, следует уложить ребенка на кушетку, при этом его голова должна быть ниже ног. Голову больного поворачивают в сторону и выдвигают нижнюю челюсть. Такое положение предотвратит западение языка и аспирацию рвотными массами. Необходимо обеспечить поступление к больному свежего воздуха, дать кислород.

В случаях, когда лекарственный препарат был введен в конечность, накладывают жгут на конечность выше места введения фармакологического средства. Продолжительность нахождения жгута на конечности не должна быть более 25 мин.

Затем место инъекции обкалывают 0,1%-м раствором адреналина (0,2—0,5 мл) с изотоническим раствором натрия хлорида (4,5 мл), и к месту инъекции прикладывают пузырь со льдом или холодной водой на 10—15 мин для предотвращения дальнейшего всасывания аллергена. В свободную от жгута конечность вводят 0,1%-й раствор адреналина в дозе от 0,1 до 0,5 мл (в зависимости от возраста ребенка) или из расчета 0,01 мг/кг массы тела.

Если анафилактический шок развился у больного во время пребывания в стационаре, то после проведения указанных мероприятий больного переводят в реанимационное отделение. В других случаях на место нахождения больного вызывают реанимационную бригаду.

При отсутствии терапевтического эффекта от указанных мероприятий ребенку необходимо через 5—10 мин повторно ввести под кожу 0,1%-й раствор адреналина — 0,1—0,5 мл или из расчета 0,01 мг/кг массы тела. Кратность введения раствора адреналина зависит от тяжести анафилактического шока и величины артериального давления. В случаях тяжелого анафилактического шока следует ввести внутривенно раствор адреналина в 20 мл 40%-го раствора глюкозы. Более эффективно повторное введение малых доз адреналина (по 0,1—0,5 мл в разные участки тела), чем введение большой дозы адреналина однократно, так как, обладая большим сосудосуживающим действием, он тормозит и собственное всасывание. Кроме того, введение адреналина малыми дробными дозами более эффективно, чем разовое введение большой дозы, так как при низких дозах препарата на первый план выступает эффект бета-стимуляции, в больших — альфа-стимуляции.

Если вышеперечисленными мероприятиями не удастся добиться нормализации артериального давления, незамедлительно приступают к внутривенному капельному введению адреналина (или мезатона) в 5%-м растворе глюкозы. Норадреналин и мезатон обладают мощным сосудосуживающим и прессорным действием. Капельное введение этих препаратов способствует нормализации артериального давления и стабилизирует его. Аналогичный эффект может быть достигнут и при назначении допамина. Одновременно внутримышечно или внутривенно струйно вводят глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон из расчета 1 мг/кг массы тела; вместо преднизолона могут быть введены дексаметазон или гидрокортизон).

Диуретики при отеке легких, развившемся на фоне коллаптоидного состояния, противопоказаны, так как при имеющейся потере плазмы в сосудистом русле они дополнительно увеличат ее, что приведет к усилению гипотензии. Диуретики при отеке легких можно применять только после нормализации артериального давления.

При наличии показаний больным с анафилактическим шоком для коррекции сердечной недостаточности в капельницу вводят сердечные гликозиды: 0,05%-й раствор строфантина или 0,06%-й раствор коргликона — 0,5—1 мл. Вводить со скоростью 15—20 капель в минуту.

С целью предупреждения дальнейшего негативного влияния на ткани гистамина больному вводят внутримышечно или внутривенно тавеги́л или супрастин. Антигистаминные препараты лучше вводить после восстановления показателей гемодинамики, так как они сами могут оказывать гипотензивное действие, особенно пипольфен (дипразин). Кроме того, антигистаминные препараты фенотиазинового ряда (пипольфен, дипразин и др.) нельзя вводить в связи с наличием у них выраженного седативного эффекта. Антигистаминные препараты вводят, в основном, для снятия или предотвращения кожных проявлений, и они не оказывают немедленного действия и не являются средством спасения жизни. Их можно вводить внутримышечно или внутривенно: 1%-й раствор тавеги́ла или 2%-й раствор супрастина (следует учесть, что супрастин нельзя вводить при аллергии к эуфиллину). Обычно в тяжелых случаях анафилактического шока до выхода из него антигистаминные препараты вводят внутривенно.

В последующем больным назначают антигистаминные препараты на протяжении всего острого периода анафилактического шока. Целесообразно продолжить их назначение в течение нескольких дней и после выхода из шока.

При наличии обструкции бронхов продолжают лечение 2,4%-м раствором эуфиллина, который вводят внутривенно капельно по 5–6 мг/кг каждые 4–6 ч, осуществляя при этом постоянный контроль за состоянием центральной гемодинамики, поскольку у отдельных детей под воздействием эуфиллина может быть отмечено снижение артериального давления.

При возникновении анафилактического шока после введения пенициллина следует ввести внутримышечно 1 000 000 ЕД пенициллиназы, предварительно растворенной в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида. При необходимости производят отсасывание из дыхательных путей слизи и рвотных масс, оксигенотерапию.

При развитии тяжелой обструкции дыхательных путей и таких осложнений, как судороги, тяжелые нарушения ритма сердца в виде аритмии, метаболический ацидоз, следует перевести больного на искусственную вентиляцию легких с проведением на ее фоне посиндромной терапии.

В связи с выраженным снижением артериального давления продолжают начатую на первом этапе лечения инфузионную терапию изотоническим раствором натрия хлорида. Для восстановления объема плазмы больному вводят внутривенно коллоидные растворы, преимущественно альбумин. Одновременно каждые 4–6 ч до выведения из критического состояния больному следует вводить внутривенно преднизолон в дозе 1–2 мг/кг, или гидрокортизон в дозе от 100 до 200 мг/кг, или дексаметазон в дозе 0,3 мг/кг массы тела.

По выведении из критического состояния детям, перенесшим анафилактический шок, проводят в условиях стационара в течение 1,5–2 нед терапию, направленную на устранение функциональных нарушений внутренних органов. Она включает применение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг в сутки в течение 7–10 дней с последующей его постепенной отменой. При выписке ребенка из больницы в медицинской документа-

ции делают отметку о перенесенном анафилактическом шоке и лекарственном средстве или другом аллергене, вызвавшем его развитие. В выписке из истории болезни следует указать лекарственные средства и пищевые продукты, не рекомендуемые больному для применения в связи с наличием в них сходных антигенных детерминант. Детям, больным инсектной аллергией, и их родителям должны быть даны рекомендации по мерам ее вторичной профилактики.

ПРОГНОЗ анафилактического шока определяется степенью сенсибилизации организма, его тяжестью, своевременностью и адекватностью проводимой терапии.

Летальный исход при анафилактическом шоке может наступить в течение первого часа при явлениях асфиксии, через 24—48 ч от развившихся необратимых изменений функций почек (гломерулонефрит), желудочно-кишечного тракта (профузные кровотечения), сердца (миокардит), головного мозга (отек мозга, кровоизлияние в мозг).

Купирование острой реакции не означает еще благополучного завершения патологического процесса. Поздние аллергические реакции, которые наблюдаются у 2—5% больных, перенесших анафилактический шок, а также аллергические осложнения с поражением жизненно важных органов и систем организма могут представлять в дальнейшем значительную опасность для жизни. В частности, после перенесенного анафилактического шока могут развиваться осложнения в виде аллергического миокардита, гепатита, гломерулонефрита, невритов и диффузного поражения нервной системы, вестибулопатии и др. В некоторых случаях анафилактический шок является как бы пусковым механизмом латентно протекающих заболеваний, аллергического и неаллергического генеза.

ПРОФИЛАКТИКА во многом зависит от тщательно собранного аллергологического анамнеза. Анафилактический шок практически не развивается, если больной не контактировал ранее с данным аллергеном (не получал данный лекарственный препарат или близкий к нему по химическому строению, не был ранее ужален насекомыми и т. д.), так как для развития аллергической реакции необходима предшествующая сенсибилизация. Кроме того, развитию анафилактического шока, как правило, предшествуют какие-либо легкие или средней тяжести проявления аллергической реакции, возникавшие ранее при контакте с данным аллергеном. Это может быть повышение температуры — аллергическая лихорадка, кожный зуд или сыпь, ринорея, бронхоспазм, боли в животе и т. д. При назначении лекарств больному с лекарственной аллергией следует помнить о перекрестных реакциях в пределах группы из препаратов, имеющих общие детерминанты. Вообще не следует увлекаться полипрагмазией без должных к тому оснований, назначением внутривенных введений лекарственных препаратов, если можно ввести его внутримышечно или подкожно, особенно больным с аллергической конституцией. Такие больные в обязательном порядке должны оставаться в медицинском учреждении не менее 30 мин после введения лекарственного препарата. Такой же срок обязаны выдерживать больные, получающие специфическую гипосенсибилизацию.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие ко 2-му изданию.....	3
Введение.....	4
Глава 1. Заболевания детей раннего возраста.....	6
Рахит.....	6
Спазмофилия.....	26
Гипервитаминоз D.....	31
Острые расстройства пищеварения.....	38
Хронические расстройства питания.....	53
Глава 2. Заболевания органов дыхания.....	66
Острые бронхиты.....	66
Острые пневмонии.....	85
Хронический бронхит.....	108
Хроническая пневмония.....	125
Пороки развития органов дыхания.....	140
Наследственные заболевания бронхолегочной системы.....	153
Глава 3. Заболевания сердечно-сосудистой системы.....	162
Врожденные пороки сердца.....	162
Врожденные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения.....	168
Врожденные пороки сердца с обеднением малого круга кровообращения.....	177
Врожденные пороки сердца с обеднением большого круга кровообращения.....	179
Ревматизм.....	186
Неревматический кардит.....	205
Инфекционный эндокардит.....	221
Кардиомиопатии.....	236
Миокардиодистрофии.....	255
Вегетативные дисфункции.....	261
Пролапс митрального клапана.....	283
Нарушения ритма и проводимости сердца у детей.....	290
Изменения автоматизма синусового узла.....	292
Синдром слабости синусового узла.....	296

Экстрасистолия.....	302
Мерцательная аритмия (фибриляция и трепетание предсердий).....	313
Нарушения проводимости (блокады сердца).....	320
Синдромы предвозбуждения желудочков.....	328
Недостаточность кровообращения.....	334
Острая сердечная недостаточность.....	334
Острая левожелудочковая сердечная недостаточность....	334
Острая правожелудочковая сердечная недостаточность .	339
Хроническая сердечная недостаточность.....	345
Глава 4. Диффузные заболевания соединительной ткани.....	362
Ювенильный ревматоидный артрит.....	363
Системная красная волчанка.....	382
Системная склеродермия.....	397
Дерматомиозит.....	405
Глава 5. Заболевания органов пищеварения.....	416
Функциональное расстройство желудка.....	416
Острый гастрит.....	423
Хронический гастрит.....	428
Хронический дуоденит. Хронический гастродуоденит.....	444
Язвенная болезнь.....	447
Дискинезии билиарной системы.....	473
Острый холецистит.....	488
Хронический холецистит.....	490
Хронический колит.....	498
Неспецифический язвенный колит.....	506
Болезнь Крона.....	519
Глютеновая энтеропатия (целиакия).....	525
Синдром Рейе.....	538
Муковисцидоз.....	547
Глава 6. Заболевания мочевой системы.....	567
Пиелонефрит.....	567
Цистит.....	587
Инфекция мочевых путей.....	596
Первичный гломерулонефрит.....	598
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит.....	627
IgA-гломерулонефрит.....	632
Наследственный нефрит.....	648
Нефротический синдром.....	657
Тубулоинтерстициальный нефрит.....	676
Дизметаболические нефропатии.....	689
Тубулопатии.....	696
Острая почечная недостаточность.....	707
Хроническая почечная недостаточность.....	735

Глава 7. Заболевания системы крови.....	754
Анемии.....	754
Железодефицитная анемия.....	756
Витамин В ₁₂ - и фолиево-дефицитные анемии.....	770
Гипо- и апластические анемии.....	775
Гемолитические анемии.....	782
Лейкозы.....	805
Острый лимфобластный лейкоз.....	812
Острый нелимфобластный лейкоз.....	826
Хронический миелобластный лейкоз.....	835
Лимфомы.....	839
Лимфогранулематоз.....	839
Неходжкинские лимфомы.....	850
Геморрагический васкулит.....	854
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.....	862
Гемофилия.....	867
Болезнь Виллебранда.....	874
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.....	881
Глава 8. Заболевания эндокринной системы.....	900
Сахарный диабет.....	900
Заболевания щитовидной железы.....	939
Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, Базедова болезнь, болезнь Перри) ...	958
Тиротоксическая аденома.....	989
Многоузловой токсический зоб.....	991
Аутоиммунный тиреоидит.....	992
Рак щитовидной железы.....	1001
Глава 9. Болезни иммунной системы.....	1010
Первичные иммунодефицитные состояния и особенности онтогенеза иммунной системы.....	1010
Система комплемента и другие неспецифические факторы защиты.....	1016
Недостаточность системы комплемента.....	1018
Недостаточность отдельных компонентов системы комплемента.....	1019
Критические периоды иммуногенеза и вторичная (приобретенная) недостаточность иммунной системы.....	1022
Особенности течения ВИЧ-инфекции у детей.....	1025
Глава Ю. Аллергические заболевания.....	1033
Респираторные аллергозы.....	1033
Бронхиальная астма.....	1048
Пищевая аллергия.....	1087
Сывороточная болезнь.....	1097
Крапивница и отек Квинке.....	1103
Анафилактический шок.....	1113

Учебное издание

МАЙДАННИК
Виталий Григорьевич

ПЕДИАТРИЯ

Учебник для студентов высших
медицинских учебных заведений
III—IV уровней аккредитации

Главный редактор *В. И. Галий*
Ответственный за выпуск *Л. И. Вакуленко*
Художественный редактор *Б. Ф. Бублик*
Технический редактор *Л. Т. Ена*
Компьютерная верстка *М.Л. Теплицкий*
Корректор *А. С. Жученко*

Підписано в печать 04.02.2002. Формат 60х90 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Гарнитура Тип Тайме. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 71,0. Усл. кр.-отт. 71,5. Уч.-изд. л. 87,1.
Тираж 5 000 экз. (1-й завод — 1 500 экз.). Заказ № 43/06

ТОВ «Видавництво Фоліо»
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, ВНГОТІВНИКІВ
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 502 вш 21.06.2001 р.

ТОВ «Фоліо»
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, ВНГОТІВНИКІВ
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 683 вш 21.11.2001 р.
61057, Харків, вул. Донець-Захаржевського, 6/8

Електронна адреса:
www.folio.com.ua
E-mail: foliosp@vlink.kharkov.ua
Інтернет магазин «Книга — поштою»:
www.bookpost.com.ua

Надруковано с готових позитивів
у ПП «Торнадо»
Харків, вул. Космічна, 21А